



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

REBECA SILVEIRA ROCHA

**INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E PRESSÃO ARTERIAL
MÉDIA NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL NA PREDIÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA**

FORTALEZA

2016

REBECA SILVEIRA ROCHA

INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E PRESSÃO ARTERIAL
MÉDIA NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL NA PREDIÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de concentração: Promoção da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Mônica Oliveira Batista Oriá.

Co-orientador: Prof. Dr. Fabrício da Silva Costa.

FORTALEZA

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R576i Rocha, Rebeca Silveira.
INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA
NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL NA PREDIÇÃO DE PRÉ-ECLÂMPسيا /
Rebeca Silveira Rocha. – 2016.
128 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia
e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Fortaleza, 2016.
Orientação: Profa. Dra. Mônica Oliveira Batista Oriá.
Coorientação: Prof. Dr. Fabrício da Silva Costa.
1. Pré-eclâmpسيا. 2. Predição. 3. Enfermagem. I. Título.

CDD 610.73|

REBECA SILVEIRA ROCHA

INFLUÊNCIA DAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E PRESSÃO ARTERIAL
MÉDIA NO PRIMEIRO TRIMESTRE GESTACIONAL NA PREDIÇÃO DE PRÉ-
ECLÂMPSIA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Enfermagem. Área de concentração: Promoção da Saúde.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mônica Oliveira Batista Oriá (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Edward Araújo Júnior (1º membro)
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Profa. Dra. Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura (2º membro)
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Prof. Dr. Júlio Augusto Gurgel Alves (3º membro)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Camila Teixeira Moreira Vasconcelos (4º membro)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus amados
Artur, Júlia e Riccieri.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a oportunidade de cursar o doutorado e ter sido o suporte para que eu vencesse todos os desafios e alcançasse essa vitória;

À minha querida orientadora, Prof^a Mônica Oriá, que sempre muito amiga, foi compreensiva nas minhas faltas e encarou comigo o desafio de se debruçar em um tema novo;

Ao Prof. Fabrício Costa, que me confiou a missão de desenvolver esse projeto de tese, o qual foi um grande presente, e dedicou parte do seu precioso tempo, mesmo à distância, a me orientar. A este devo muitos agradecimentos, pois, nesses dez anos de convivência, contribuiu fortemente na minha vida profissional e pessoal, sendo referência profissional a ser seguida. Jamais vou conseguir deixar de tratá-lo como Prof., porque ainda estou bem longe de alcançá-lo e tenho muito ainda o que aprender com você;

Ao Dr. Júlio Alves e Dra. Sammya Bezerra, por ter me permitido desenvolver esta tese usando os bancos de dados que vocês, arduamente, construíram. Deram-me um grande voto de confiança e serei eternamente grata;

Aos membros da banca de qualificação e defesa de tese, Prof. Dr. Herlânio Costa, Prof. Dr. Marcos Venícios, Prof. Dr. Edward Araújo Júnior e Profa. Dra. Camila Vasconcelos, por suas colocações que certamente contribuíram para a construção desta tese;

Ao Prof. Dr. Wellinton Martins, que prontamente realizou a análise estatística dos dados e dedicou-se a esta tese de maneira surpreendente, mesmo sem me conhecer previamente;

Aos amores da minha vida, meus filhos Artur e Júlia. Artur, mesmo inocentemente, dividiu a atenção e o tempo que ele merecia com as obrigações do doutorado. Júlia, que veio sem avisar, trouxe o entusiasmo que precisava para concluir esta etapa e, assim, poder me dedicar um pouco mais aos dois;

Ao meu esposo, Riccieri Cavalcante, que foi parceiro em todas as etapas desse caminho percorrido, incentivando-me sempre. Foi compreensivo nas minhas ausências enquanto esposa e mãe, ajudando-me nas tarefas de casa e cuidados ao nosso filho quando foi preciso;

À minha família, principalmente meus pais, pelo esforço que fizeram para que eu pudesse estudar e ser a profissional que sou hoje, pela educação que

moldou a minha personalidade e por torcer fielmente por mim durante toda a minha vida;

Às minhas amigas, todas sem exceção, por terem favorecido momentos de descontração tão necessários nessa dura caminhada e por serem uma torcida tão fiel para meu sucesso. Um agradecimento especial às minhas parceiras especiais Hérica e Anne, por ter acompanhado de perto todos os momentos, compartilhando as vitórias, mas também angústias desse processo. Vocês foram meu exemplo!

Ao Núcleo de Estudo e Pesquisa em Saúde Sexual e Reprodutiva (NEPPSS), por ter me acolhido tão carinhosamente e ter contribuído tanto na minha formação acadêmica;

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, por todos os ensinamentos recebidos.

“Se cheguei tão alto, foi porque me apoiei sobre ombro de gigantes.”

Isaac Newton

RESUMO

Introdução: há uma recomendação internacional formal de que é preciso e possível prever pré-eclâmpsia para a obtenção de resultados maternos e neonatais mais favoráveis. **Objetivos:** avaliar a acurácia das características maternas e pressão arterial média como preditores de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional; elaborar um algoritmo para predição de pré-eclâmpsia na população local; e comparar a acurácia do modelo de predição elaborado com os sugeridos pelo *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) e *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG). **Métodos:** trata-se de estudo metodológico de desenvolvimento tecnológico, realizado a partir de dois estudos de coortes desenvolvidos entre agosto de 2009 e janeiro de 2014 no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e no Hospital Distrital Gonzaga Mota de Messejana (HDGMM). A amostra foi constituída por 733 gestantes entre 11 e 13 semanas, das quais 55 desenvolveram pré-eclâmpsia (PE), sendo 21 PE pré-termo e 34 PE termo. Foram obtidos dados das características maternas (CM) e pressão arterial média (PAM). Análises de regressão logística determinaram a contribuição dos testes para a predição precoce de PE. A taxa de detecção (TD) para 5 e 10% de falsos positivos (TFP) e as áreas sob a curva ROC (AUC) foram obtidas. **Resultados:** variáveis como PE anterior, história familiar de PE, IMC e PAM se mostraram úteis como parâmetros preditivos e foram considerados no cálculo do risco. Para PE total, a AUC do modelo CM+PAM foi 0,787 (IC95% 0,756-0,816), a TD foi de 22% e 44% para uma TFP de 5% e 10% respectivamente. Para PE pré-termo, a AUC do modelo CM+PAM foi 0,842 (IC95% 0,814-0,868), a TD foi de 43% e 67% para uma TFP de 5% e 10% respectivamente. Os valores de AUC (0,562 para ACOG e 0,657 para NICE) para PE pré-termo compromete a acurácia desses modelos de predição de PE para esta população. **Conclusão:** a associação de CM + PAM tem bom poder preditivo para predição de PE no primeiro trimestre gestacional na população em estudo.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia. Predição. Enfermagem.

ABSTRACT

Introduction: According to a formal international recommendation, it is necessary and possible to predict pre-eclampsia to obtain more favourable maternal and neonatal results. **Objectives:** To assess the accuracy of maternal characteristics and average blood pressure as predictors of pre-eclampsia in the first trimester; to create an algorithm that can predict pre-eclampsia in the local population; and to compare the accuracy of the created prediction model with the models suggested by the National Institute of Clinical Excellence (NICE) and the American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG). **Methods:** This is a methodological and technological development study based on two cohort studies conducted between August 2009 and January 2014 in the Fortaleza General Hospital (HGF) and the Gonzaga Mota de Messejana District Hospital (HDGMM). The sample consisted of 733 women who were between 11 and 13 weeks pregnant, of which 55 developed pre-eclampsia (PE). Of these women, 21 had preterm PE and 34 had term PE. Data were obtained from maternal characteristics (MC) and average arterial pressure (MAP). Logistic regression analysis determined the contribution of the tests in predicting early PE. The detection rate (DR) for 5 and 10% of false positives (FPR) and the areas under the ROC curve (AUC) were obtained to measure accuracy. **Results:** Variables such as prior PE, family history of PE, BMI, and MAP proved useful as predictive parameters and were considered in the calculation of risk. For total PE, the AUC of the MC+MAP model was 0.787 (CI 95% 0.756 - 0.816), and the DR was 22% and 44% for a FPR of 5% and 10%, respectively. For preterm PE, the AUC of the MC+MAP model was 0.842 (CI 95% 0.814 - 0.868), and the DR was 43% and 67% for a FPR of 5% and 10%, respectively. The AUC values (0.562 for ACOG and 0.657 for NICE) for preterm PE undermine the accuracy of these PE prediction models for this population. **Conclusion:** The association of MC+MAP can appropriately predict PE in the first trimester of pregnancy among the studied population.

Keywords: Pre-eclampsia. Prediction. Nursing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Mensuração da Pressão Arterial Média (PAM) por aparelho automatizado validado 3BTO-A.....	32
Figura 2	- Modelo de abordagem ideal para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional.....	46
Figura 3	- Distribuição das participantes segundo o desfecho gestacional. Fortaleza-CE, 2016.....	67
Figura 4	- Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE total. Fortaleza-CE, 2016.....	71
Figura 5	- Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.....	72
Figura 6	- Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE total. Fortaleza-CE, 2016.....	72
Figura 7	- Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE total. Fortaleza-CE, 2016.....	74
Figura 8	- Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.....	75
Figura 9	- Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE termo. Fortaleza-CE, 2016.....	76
Figura 10	- Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE total. Fortaleza-CE, 2016.....	80
Figura 11	- Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.....	81
Figura 12	- Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE termo. Fortaleza-CE, 2016.....	82
Figura 13	- Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE, ACOG, CM+PAM para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.....	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Características maternas para a classificação do risco de desenvolver PE segundo o NICE.....	25
Quadro 2- Características maternas para a classificação do risco de desenvolver PE segundo o ACOG.....	27
Quadro 3- Distribuição da taxa de detecção (TD) de PE precoce de acordo com a associação de marcadores clínicos, biofísicos e bioquímicos no primeiro trimestre de gestação, a partir de pesquisas publicadas.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos e obstétricos das participantes segundo a coorte. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	68
Tabela 2 - Dados clínicos e obstétricos das participantes segundo o grupo de desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	69
Tabela 3 - Pressão Arterial Média das participantes segundo o grupo de desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	70
Tabela 4 - Área sob a curva ROC, sensibilidade e especificidade da PAM automática e PAM manual para cada grupo desfecho. Fortaleza-CE, 2016.....	71
Tabela 5 - Área sob a curva ROC de CM, PAM e CM + PAM para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	77
Tabela 6 - Taxas de detecção de CM, PAM e CM + PAM para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	77
Tabela 7 - Distribuição das participantes segundo o risco para PE pelo modelo preditivo CM+PAM e a ocorrência de PE pré-termo. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	78
Tabela 8 - Classificação das participantes segundo o risco de PE para os algoritmos NICE e ACOG. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	79
Tabela 9 - Área sob a curva ROC pelo algoritmo ACOG e NICE para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AUC	Área sob a curva ROC
CCN	Comprimento cabeça-nádega embrionário/fetal
CM	Características maternas
DFM	Dilatação fluxo-mediada
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DPP	Data provável do parto
DUM	Data da última menstruação
E	Especificidade
FMF	<i>Fetal Medicine Foundation</i>
HAC	Hipertensão arterial crônica
HDGMM	Hospital Distrital Gonzaga Mota de Messejana
HG	Hipertensão gestacional
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IG	Idade gestacional
IGF	Fatores de crescimento insulínicos
IMC	Índice de Massa Corporal
IP	Índice de Pulsatilidade
IpaUt	Índice de pulsatilidade da artéria uterina
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
IvIRm	Impedância média das veias interlobares renais
Log	Transformação logarítmica
NHFA	<i>National Health Foundation of Australia</i>
NICE	<i>National Institute of Clinical Excellence</i>
NNT	Número necessário para tratar
PA	Pressão arterial
PAM	Pressão arterial média
PAPP-A	Proteína plasmática-A associada à gestação
PARIS	<i>Perinatal Antiplatelet Review of International Studies</i>

PD1	Primeiro pico de velocidade da artéria oftálmica
PE	Pré-eclâmpsia
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PIGF	Fator de crescimento plascentário
PP-13	Proteína plasmática 13
PRECOG	<i>The Pre-eclampsia Community Guideline</i>
PREDICTOR	<i>Preeclampsia Predictor TM</i>
PTX-3	<i>Pentraxin 3</i>
RNA	Ácido ribonucléico
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RP	Risco <i>a priori</i>
S	Sensibilidade
SCOPE	<i>Screening for Pregnancy Endpoints</i>
SD	Desvio padrão
sENG	Engoglina solúvel
SINASC	Sistema de Cadastro de Nascidos Vivos do Ceará
TFP	Taxa de falso positivo
US	Ultrassonografia
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
β-HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Predição de pré-eclâmpsia	22
1.1.1	Fatores maternos	24
1.1.1.1	<i>National Institute of Clinical Excellence (NICE)</i>	25
1.1.1.2	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)</i>	26
1.1.1.3	<i>Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE)</i>	27
1.1.1.4	<i>Demais estudos sobre características maternas na predição de pré-eclâmpsia</i>	28
1.1.2	Pressão arterial média (PAM)	30
1.1.3	Marcadores bioquímicos	33
1.1.4	Parâmetros ultrassonográficos	35
1.1.5	Testes multiparamétricos	40
1.1.5.1	<i>Algoritmo de predição de PE desenvolvido pela Fetal Medicine Foundation</i>	43
1.2	Uso de algoritmo assistencial em enfermagem	47
1.3	Justificativa e relevância	49
2	OBJETIVOS	54
3	METODOLOGIA	56
3.1	Tipo de estudo	57
3.2	Período e local do estudo	58
3.3	População e amostra	58
3.4	Operacionalização e coleta de dados	59
3.4.1	Características maternas	59
3.4.1.1	<i>Cálculo da Idade Gestacional</i>	60
3.4.2	Pressão Arterial Média	60
3.5	Seguimento dos casos	61
3.6	Análise dos dados	62
3.7	Aspectos éticos	64
4	RESULTADOS	66
4.1	Características maternas	68
4.2	Pressão Arterial Média (PAM)	70

4.2.1	<i>Comparação entre os métodos de mensuração da PAM.....</i>	70
4.3	Modelo preditivo de PE por regressão logística multivariada.....	73
4.3.1	<i>PE total.....</i>	73
4.3.2	<i>PE pré-termo.....</i>	74
4.3.3	<i>PE termo.....</i>	75
4.3.4	<i>Comparação da acurácia dos modelos de predição.....</i>	76
4.4	Aplicação dos algoritmos ACOG e NICE.....	78
4.4.1	<i>Comparação entre os algoritmos ACOG, NICE e CM+PAM.....</i>	82
5	DISCUSSÃO.....	84
6	CONCLUSÃO.....	97
7	CONTRIBUIÇÕES DA PESQUISA.....	99
8	RECOMENDAÇÕES.....	101
	REFERÊNCIAS.....	103
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	120
	APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	122
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	125



Introdução

1 INTRODUÇÃO

Há uma recomendação internacional formal de que é preciso e possível prever pré-eclâmpsia (PE) para a obtenção de resultados maternos e neonatais mais favoráveis (NICOLAIDES, 2011). Considerada a primeira causa de morbimortalidade materna e perinatal na América Latina (PREECLAMPSIA FOUNDATION, 2010) e no mundo, a pré-eclâmpsia afeta 2 a 8% das gestações (DULEY, 2009). A prevalência pode variar de 10 a 18% em países em desenvolvimento (WHO, 2005).

Mais de meio milhão de mulheres morrem a cada ano no mundo inteiro por causas relacionadas à gravidez, 99% em países de baixa renda. Destas, estima-se que 10 a 15% são causadas por pré-eclâmpsia e eclâmpsia (DULEY, 2009). Segundo a Organização Mundial de Saúde, 25,7% das mortes maternas na América Latina e Caribe estão relacionadas a doenças hipertensivas na gravidez e a incidência de pré-eclâmpsia pode ser sete vezes maior em países em desenvolvimento, comparada a de países desenvolvidos (OSUNGBADE; IGE, 2011; STEEGERS *et al.*, 2010).

De acordo com estimativas nacionais, a pré-eclâmpsia e eclâmpsia são as doenças mais contribuintes para a taxa de mortalidade materna no Brasil, contabilizando cerca de 20% de todas as mortes maternas no país (BRASIL, 2012b). Estudo recente realizado no Brasil apresentou incidência de 6,74% de pré-eclâmpsia (REZENDE; BORNIA; AMIM; 2015). Em Fortaleza, pesquisas apontam prevalência de 6,4% (ALVES, 2012) e 9,4% (MOURA, 2015).

A pré-eclâmpsia pode gerar inúmeras complicações. Mulheres que tiveram pré-eclâmpsia têm três a quatro vezes maior risco de desenvolver hipertensão crônica e o dobro de risco para doenças isquêmicas do coração, tromboembolismo venoso e acidente vascular cerebral (BELLAMY *et al.*, 2007). Além disso, tem risco 35% maior de ter natimorto e o dobro da taxa de mortalidade neonatal (BASSO *et al.*, 2006). A pré-eclâmpsia aumenta em 80 vezes o risco de parto pré-termo antes de 33 semanas de gestação e em 40 vezes o parto entre 33 e 36 semanas de gestação (ANANTH *et al.*, 1997). Recém-nascidos de gestantes que tiveram pré-eclâmpsia têm três a quatro vezes mais risco de serem pequenos para a idade gestacional (ODEGARD *et al.*, 2000).

A pré-eclâmpsia é definida como uma desordem multisistêmica caracterizada

por hipertensão e proteinúria ou sobreposta à hipertensão materna ou nefropatia em mulheres grávidas, que inicia geralmente após 20 semanas de gestação (BROWN *et al.*, 2001).

Entretanto, a fisiopatologia da pré-eclâmpsia não foi elucidada completamente. Fatores circulantes são produzidos pela placenta como resultado do estresse oxidativo, que pode causar resposta inflamatória sistêmica excessiva e disfunção endotelial materna generalizada, contribuindo para as características clínicas maternas de pré-eclâmpsia (REDMAN; SARGENT, 2005; MAYNARD *et al.*, 2003; OLIVEIRA; KARUMANCHI; SAAS, 2010). A falha na placentação está associada à invasão anormal de citotrofoblastos, levando a remodelação incompleta das arteríolas espirais do útero materno, que fornecem sangue para o desenvolvimento da placenta (HARRIS *et al.*, 2006; KEOGH *et al.*, 2007). O estresse hipóxico que se seguiu na placenta está associado com a liberação de fatores prejudiciais endoteliais para a circulação materna (MAYNARD *et al.*, 2003; BURTON *et al.*, 2009).

Dependendo do tipo de pré-eclâmpsia (de início precoce ou tardio), podem-se apresentar diferentes formas da doença. Considera-se pré-eclâmpsia de início precoce a que o parto ocorre antes de 34 semanas de gestação e é comumente associada à restrição do crescimento fetal, ondas anormais em Doppler das artérias uterina e umbilical e resultados adversos maternos e neonatais. Em contrapartida, a pré-eclâmpsia de início tardio (após 34 semanas) é principalmente relacionada à doença materna mais branda e baixa taxa de restrição de crescimento fetal, com resultados perinatais favoráveis (REIS *et al.*, 2010).

Mais recentemente, têm-se adotado uma classificação de PE diferente, na qual são consideradas PE pré-termo as gestações que se encerram antes de 37 semanas e PE termo as que têm parto com 37 semanas ou mais (O'GORMAN *et al.*, 2016; WRIGHT *et al.*, 2016; WRIGHT *et al.*, 2015; GALLO *et al.*, 2015).

Desse modo, o maior desafio da obstetrícia moderna é a identificação oportuna de gestantes de alto risco para desenvolverem pré-eclâmpsia precoce e o compromisso de estabelecer medidas necessárias para melhorar a placentação e reduzir a prevalência da doença.

De fato, vários estudos têm sido realizados para sugerir formas eficazes de prevenir a pré-eclâmpsia. Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados relatou que o uso de baixas doses de aspirina (150mg), iniciado em até 16 semanas de

gestação, foi associado com 50% de redução do risco de pré-eclâmpsia geral e em 80% de redução de pré-eclâmpsia de início precoce (BUJOLD *et al.*, 2010; ROBERGE *et al.*, 2013). No entanto, o pequeno tamanho amostral dos ensaios impossibilitam conclusões definitivas. Um estudo europeu randomizado multicêntrico está em andamento para avaliar o custo-efetividade do rastreamento e tratamento de mulheres com alto risco de pré-eclâmpsia com baixas doses de aspirina (POON; NICOLAIDES, 2014).

Mais recentemente, estudo reforçou que baixas doses de aspirina (80-160mg) reduz o risco de PE e restrição do crescimento fetal pela metade, aproximadamente, quando iniciado precocemente na gravidez (antes de 16 semanas). Esta informação está de acordo com a hipótese de que graves formas de PE estão relacionadas a distúrbios profundos de placentação, que ocorrem durante ou antes de 16 semanas e que baixas doses de aspirina melhoram a placentação (ROBERGE; ODIBO; BUJOLD, 2016).

Apesar de não haver ainda uma pesquisa de custo-efetividade do uso de aspirina, acredita-se que o custo com a medicação é mínimo comparado ao de internações neonatais em decorrência das complicações da PE. Na Austrália, estima-se uma economia de custo de mais de 700.000 dólares ao ano com o rastreamento e intervenção de 5.000 mulheres acompanhadas em um serviço de obstetrícia (SWEETING; PARK; HYETT, 2015).

Outras estratégias como o exercício, redução da ingestão de sal, consumo de alho e óleo mineral, antioxidantes, progesterona, diuréticos e óxido nítrico foram avaliadas e não mostraram evidência suficiente para a recomendação do uso na prevenção de pré-eclâmpsia. Por outro lado, o uso de baixas doses de aspirina em populações de alto risco e cálcio, especialmente em populações com baixa ingestão desse mineral essencial mostraram resultados promissores (MOURA *et al.*, 2012).

1.1 Predição de pré-eclâmpsia

A predição de pré-eclâmpsia consiste na tentativa de identificar gestantes de alto risco para modificar os cuidados pré-natais e instituir medidas de tratamento e prevenção em tempo oportuno, a fim de reduzir complicações e mortes em decorrência desta doença (POON *et al.*, 2010a).

Portanto, a melhoria na predição de pré-eclâmpsia tem sido foco de quantidade significativa de pesquisas, tanto em populações sintomáticas, como em gestantes com variados riscos *a priori*, e para a predição da doença em pacientes em que há suspeita de pré-eclâmpsia (KANE; COSTA; BRENNECKE, 2013).

Até o momento, o primeiro trimestre gestacional tem sido considerado o melhor período para o rastreamento de pré-eclâmpsia (ALVES *et al.*, 2013). A opção pelo rastreio precoce se dá exatamente devido às evidências da eficácia do uso da aspirina em baixas doses por gestantes de risco para pré-eclâmpsia se iniciado em até 16 semanas gestacionais (BUJOLD *et al.*, 2010; ROBERGE *et al.*, 2013; ROBERGE; ODIBO; BUJOLD, 2016). Uma revisão de 46 ensaios clínicos (32.891 mulheres) na Cochrane que avaliou o uso de agentes antiplaquetários mostrou risco relativo de 0,83 (IC95%: 0,77-0,89), correspondendo ao número necessário a tratar (NNT) de 72 mulheres para prevenir um caso de pré-eclâmpsia (DULEY *et al.*, 2007). Outra metanálise realizada por colaboradores da *Perinatal Antiplatelet Review of International Studies* (PARIS), com 32.217 mulheres, identificou risco relativo de 0,90 (IC95%: 0,84-0,97) e número necessário a tratar de 114 para se prevenir um caso de pré-eclâmpsia (ASKIE *et al.*, 2007).

Nas últimas três décadas, vários testes clínicos, bioquímicos e biofísicos foram propostos para a predição de pré-eclâmpsia. Para obter a amostra ou a medição, estes testes podem requerer procedimentos invasivos ou não, ou uma combinação dos dois. Alguns testes têm sido estudados exaustivamente, enquanto outros ainda estão em fase de laboratório ou em ensaios pré-clínicos. No entanto, a literatura mostra grandes discrepâncias na sensibilidade e valor preditivo de vários desses testes, contribuindo para a falta de adoção generalizada destes na prática clínica (COSTA *et al.*, 2011).

Vale ressaltar que o teste ideal para a predição de pré-eclâmpsia deve ser de fácil execução, rápido, não invasivo, de baixo custo, viável no início da gestação e disponível amplamente na rede básica de atenção à saúde. Igualmente, o teste deve

ter alta acurácia (proporção de predições corretas), otimizada com o aumento da sensibilidade (proporção de doentes com teste positivo em relação à soma de todos os doentes) e da especificidade (proporção de não doentes com teste negativo em relação a soma dos não doentes) (ALVES, 2012).

Ainda, deve ter elevados valores (acima de 10) de verossimilhança positivo (expressa quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em pessoas doentes comparado com pessoas não doentes) e baixos valores (menor do que 0,1) de razão de verossimilhança negativa (razão entre a probabilidade de um teste ser negativo, dado que existe a doença, e a probabilidade de um teste ser negativo, dado que não existe a doença) para contrapesar a baixa incidência da doença (CONDE-AGUDELO; VILLAR; LINDHEIMER, 2004).

Dentre os preditores para pré-eclâmpsia mais estudados, estão: características maternas; pressão arterial média (PAM); ultrassonografias (Doppler de artérias uterinas, oftálmica, braquial e veia interlobar renal, e cálculo do volume placentário e uso de *3D Power Doppler*); marcadores bioquímicos (proteína plasmática-A associada à gestação - PAPP-A, proteína plasmática 13 – PP-13 e cistatina C); fatores angiogênicos (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF e fator de crescimento placentário – PIGF); DNA e RNA de células fetais; hormônios inibina A e activina A; e moléculas de origem materna (Pentraxin 3) (COSTA *et al.*, 2011; KANE; COSTA; BRENNECKE, 2014).

No entanto, nenhum teste de predição tem se mostrado útil para uso isolado para ajustar o risco materno pré-existente de pré-eclâmpsia com suficiente especificidade e sensibilidade para uso clínico. Com isso, os melhores resultados dos testes são obtidos envolvendo a combinação de múltiplos parâmetros (CUCKLE, 2011), tais como: fatores maternos, pressão arterial média (PAM), marcadores bioquímicos, parâmetros ultrassonográficos, e testes multiparamétricos, os quais serão descritos a seguir.

1.1.1 Fatores maternos

Estudos para determinar o risco de pré-eclâmpsia usando características maternas revelam resultados moderadamente positivos. Os fatores de risco descritos para a pré-eclâmpsia incluem a nuliparidade (ANDERSON *et al.*, 2012; ANORLU; IWUALA; ODUM, 2005; CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; FUNAI *et al.*, 2005; SHIOZAKI *et al.*, 2013), elevado índice de massa corporal (IMC) (ANDERSON *et al.*, 2012; ANORLU; IWUALA; ODUM, 2005; CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; BAETEN; BUKUSI; LAMBE, 2001; BHATTACHARYA *et al.*, 2007; LIU *et al.*, 2011; LEUNG *et al.*, 2008; NORTH *et al.*, 2011; O'BRIEN; RAY; CHAN, 2003; MURAKAMI *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2013; MBAH *et al.*, 2010), pré-eclâmpsia prévia (ANORLU; IWUALA; ODUM, 2005), hipertensão pré-existente (ANDERSON *et al.*, 2012; ANORLU; IWUALA; ODUM, 2005; CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; ZETTERSTRÖM *et al.*, 2005), história familiar de pré-eclâmpsia (NORTH *et al.*, 2011; BEZERRA *et al.*, 2010; SKJARVEN *et al.*, 2005; NILSSON *et al.*, 2004; MOGREN *et al.*, 1999), aumento da idade materna (CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; FUNAI *et al.*, 2005; NORTH *et al.*, 2011; JACOBSSON; LADFORS; MILSOM, 2004; LAMMINPAA *et al.*, 2012), gestações múltiplas (ANORLU; IWUALA; ODUM, 2005; CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; FUNAI *et al.*, 2005), diabetes melitus pré-existente (ANDERSON *et al.*, 2012; FUNAI *et al.*, 2005; SHIOZAKI *et al.*, 2013), diabetes gestacional (CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000) e doença renal (SHIOZAKI *et al.*, 2013).

Dentre as mulheres consideradas de alto risco para desenvolver pré-eclâmpsia por suas características maternas, estima-se que aproximadamente 25% irão desenvolver pré-eclâmpsia, comparado à taxa de 5% da população geral (ACOG, 2002). Porém, o rastreio por história materna isoladamente poderá detectar apenas aproximadamente 30% dos casos de PE, com taxa de falso-positivo de 10% (YU *et al.*, 2005).

Existem alguns *guidelines* que consideram prioritariamente as características maternas para a classificação do risco de desenvolver a pré-eclâmpsia, dentre eles: *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e *Screening for Pregnancy Endpoints* (SCOPE). Além desses, existem também algoritmos que incluem peditores multiparâmetros na avaliação de risco, além das características maternas, como o *Fetal Medicine*

Foundation (FMF), que será apresentado mais adiante.

1.1.1.1 *National Institute of Clinical Excellence (NICE)*

O *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* recomendou uma estratégia de rastreio para pré-eclâmpsia baseada na história materna e outros fatores de risco. Segundo o NICE, mulheres podem ser consideradas como alto risco para desenvolver PE se elas tiverem um dos fatores de risco alto (história de hipertensão em gestação anterior, hipertensão crônica, doença renal crônica, diabetes mellitus e doença autoimune) ou dois dos fatores de risco moderados (idade ≥ 40 anos, nuliparidade, gestações em intervalo > 10 anos, história prévia ou familiar de PE, Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$), como ilustrado no quadro a seguir (NICE, 2008).

QUADRO 1 – Características maternas para a classificação do risco de desenvolver PE segundo o NICE.

Um fator de risco alto	Dois fatores de risco moderados
História de hipertensão em gestação anterior Hipertensão crônica Doença renal crônica Diabetes mellitus Doença autoimune	Idade ≥ 40 anos Nuliparidade Gestações em intervalo >10 anos História prévia ou familiar de PE Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 35\text{kg/m}^2$

Fonte: NICE, 2008

Porém, o desempenho desta estratégia para rastreio de PE é considerada pobre, pois possui taxa de detecção de 40% e uma taxa de falso positivo de 10% (WRIGHT *et al.*, 2015). Este *guideline* categorizou mais de 60% das gestantes como alto risco para desenvolver PE e rastreou menos de 30% das destinadas a desenvolver PE, com uma taxa de falso-positivo de 10% (THILAGANATHAN *et al.*, 2010).

Outro estudo avaliou as diretrizes do NICE, obtendo uma taxa de detecção de 89,2% para início precoce de pré-eclâmpsia e 93% para a doença de início tardio, por uma taxa de falso-positivo de 64,1% (POON *et al.*, 2010a).

Uma análise recente de dois algoritmos para predição de pré-eclâmpsia, *National Institute of Clinical Excellence - NICE* (NICE, 2008) e *The Pre-eclampsia*

Community Guideline - PRECOG (MILNE *et al.*, 2005), mostrou que o primeiro tem sensibilidade de 77% e especificidade de 54%, além de valor preditivo positivo de 7%, enquanto que o último tem sensibilidade de 59% e especificidade de 81%, com valor preditivo positivo de 11%, considerando a incidência de pré-eclâmpsia de 4% (VERGHESE *et al.*, 2012).

1.1.1.2 *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*

O *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* recomenda que a obtenção de uma detalhada história médica das gestantes para se avaliar os fatores de risco é atualmente a melhor estratégia para o rastreio de PE. De acordo com ACOG, são considerados fatores de risco para PE: primiparidade, pré-eclâmpsia prévia, hipertensão crônica, doença renal crônica, história de trombofilia, gestação múltipla, fertilização *in vitro*, história familiar de PE, diabetes mellitus, obesidade, lúpus eritematoso sistêmico, idade materna avançada (> 40 anos) (ACOG, 2015), conforme Quadro 2.

QUADRO 2 – Características maternas para a classificação do risco de desenvolver PE segundo o ACOG.

Um fator de risco
Primiparidade Pré-eclâmpsia prévia Hipertensão crônica Doença renal crônica História de trombofilia Gestação múltipla Fertilização <i>in vitro</i> História familiar de PE Diabetes mellitus Obesidade Lúpus eritematoso sistêmico Idade materna avançada (> 40 anos)

Fonte: ACOG, 2015

Esta instituição norte-americana é bem enfática ao afirmar que não concorda em acrescentar outros preditores à história materna, incluindo o Doppler de artéria uterina e marcadores séricos, devendo-se antes justificar o custo adicional destes métodos (ACOG, 2015).

1.1.1.3 Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE)

O grupo *Screening for Pregnancy Endpoints* (SCOPE) desenvolveu um modelo preditivo multivariável para PE baseado nos fatores de risco clínicos presentes precocemente na gravidez de nulíparas ou em combinação de estimativas ultrassonográficas de perfusão uteroplacentária e mensurações fetais de 19 a 21 semanas de gestação. Neste algoritmo, a taxa de detecção foi de 37% para uma taxa de falso-positivo de 10% e 61% para uma taxa de falso-positivo de 25%. Usando esta abordagem, 9% das nulíparas seriam encaminhadas ao especialista enquanto que 21% poderiam desenvolver PE (NORTH et al., 2011).

Foi obtido moderado fator preditivo em estudo prospectivo multicêntrico realizado pelo grupo *Screening for Pregnancy Endpoints* (SCOPE), que propôs um modelo para nulíparas e detectou taxa de 37% com falso-positivo de 10% e 61% com falso-positivo de 25%, com área sob a curva ROC de 0,76 (NORTH *et al.*, 2011).

A principal limitação deste algoritmo é a exclusão do fator de risco mais consistente que é a história prévia de PE, o que obviamente não se aplica às nulíparas, o grupo com maior incidência desta condição. Assim, o rastreio de PE usando apenas a história materna é um método não confiável, principalmente para as primigestas, nas quais a incidência de PE é bastante elevada (COSTA *et al.*, 2011).

1.1.1.4 *Demais estudos sobre características maternas na predição de pré-eclâmpsia*

Relevantes estudos atuais tentaram definir os fatores de risco para a pré-eclâmpsia precoce, com base ou não nos algoritmos agora citados (POON *et al.*, 2010a; LISONKOVA; JOSEPH, 2013; AKSORNPUSITAPHONG; PHUPONG, 2013). Entre outros achados, são consistentes em sugerir que a hipertensão crônica é um importante fator de risco para a pré-eclâmpsia (LEUNG *et al.*, 2014).

Pesquisa realizada no Reino Unido buscou desenvolver um algoritmo de predição de desordens hipertensivas na gravidez baseada na análise multivariada dos fatores maternos e comparar com as recomendações do *National Institute of Clinical Excellence* (NICE). Das 9.149 participantes, houve 37 casos de PE precoce e 128 de PE tardia. Foram considerados preditores de PE: raça negra, hipertensão arterial crônica, PE anterior e uso de drogas indutoras de ovulação. As taxas de detecção de PE precoce e tardia foram, respectivamente, 37% e 28%, com 5% de falso-positivo, enquanto que as taxas sugeridas pelo NICE eram 89,2% e 93%, com falso-positivo de 64,1%, sendo assim ressaltada a necessidade do uso de algoritmos derivados de regressão logística para um rastreio significativo de PE por fatores maternos (POON *et al.*, 2010a). Os mesmos autores reportaram fatores de risco específicos para predição de pré-eclâmpsia precoce na população britânica, incluindo a história de hipertensão crônica, raça afro-caribenha e uso de drogas ovulatórias. Para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia tardia, foram considerados

significantes o aumento da idade materna, elevado IMC e história familiar de pré-eclâmpsia (POON *et al.*, 2010a).

Outra pesquisa, utilizando uma amostra populacional de 456.668 mulheres, encontrou hipertensão crônica, raça afro-americana e elevado IMC como fatores de risco associados à pré-eclâmpsia precoce e idade materna jovem (< 20 anos), nuliparidade e diabetes como sendo fortemente associados à forma tardia da doença (LISONKOVA; JOSEPH, 2013).

Um estudo de caso-controle com 152 casos de pré-eclâmpsia precoce e 449 controles revelou que hipertensão crônica, pré-eclâmpsia prévia, multiparidade, diabetes (pré-existente ou gestacional) estão associados à pré-eclâmpsia (AKSORNPUSITAPHONG; PHUPONG, 2013).

Uma importante meta-análise analisou 92 grandes estudos de coorte (25.356.688 gestantes) para gerar o risco absoluto para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia de 14 fatores de risco comuns. Identificou que, dentre os fatores de risco, a síndrome antifosfolípídica (taxa de PE 17,3%, IC95% 6,8 a 31,4%), pré-eclâmpsia prévia (taxa de PE 8,4%, IC95% 7,1 a 9,9%), hipertensão crônica (taxa de PE 16,0%, IC95% 12,6 a 19,7%), diabetes pré-gestacional (taxa de PE 11,0%, IC95% 8,4 a 13,8%), tecnologia de reprodução assistida (taxa de PE 6,2%, IC95% 4,7 a 7,9%) e IMC > 30 kg/m² (taxa de PE 7,1%, IC95% 6,1 a 8,2%) foram mais fortemente associados com uma alta taxa de pré-eclâmpsia, sugerindo que a presença de qualquer deles pode ser suficiente para designar uma mulher como alto risco (BARTSCH *et al.*, 2016).

Uma análise secundária de uma coorte prospectiva foi conduzida na Austrália e Reino Unido para definir os fatores demográficos maternos que predizem os riscos de desenvolver pré-eclâmpsia precoce na população australiana. Foram comparados aos fatores descritos na população britânica para determinar o quanto o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* (FMF) para detecção de pré-eclâmpsia precoce precisa ser modificado para a população australiana. O estudo mostrou que a hipertensão pré-existente (OR 19,89, IC95% 4,17-94,93) e IMC > 40 kg/m² (OR 9,04, IC95% 1,13-72,40) são preditores do risco de desenvolver pré-eclâmpsia na população australiana (LEUNG *et al.*, 2014).

Desse modo, fica clara a influência que as características maternas exercem na determinação do risco para desenvolver pré-eclâmpsia, considerando apenas os fatores clínicos e obstétricos maternos. No entanto, a habilidade de prever PE

usando os fatores fenotípicos maternos é modesta e requer validação externa em outras populações (NORTH *et al.*, 2011). Assim, faz-se necessária a realização de pesquisas utilizando populações específicas para investigação do quanto estes preditores já mencionados interferem em determinada população.

1.1.2 Pressão Arterial Média (PAM)

A PAM é um teste fácil, não invasivo e custo-efetivo que pode ser realizado em todas as mulheres desde a sua primeira consulta pré-natal. Várias alterações pequenas na pressão arterial mostraram ser um marcador de risco para desenvolver PE (REDMAN; SACKS; SARGENT, 1999). Mulheres que desenvolveram subsequentemente PE tiveram leituras de elevada pressão arterial sistólica e pressão arterial média (pressão sistólica mais duas vezes pressão diastólica dividido por três) antes do início clínico da doença (HARRIS *et al.*, 2006).

Alguns estudos têm avaliado o uso da mensuração da pressão arterial (PA) sanguínea no rastreio de PE no primeiro e segundo trimestre da gestação. No entanto, eles apontam resultados contraditórios com taxas de detecção de 8% a 93% e taxa de falso-positivo de 7% a 52% (FALLIS; LANGFORD, 1963; PAGE; CHRISTIANSON, 1976; PHELAN, 1977; ÖNEY; KAULHAUSEN, 1983; MUOTQUIN *et al.*, 1983; MARYA; RATHEE; MITTAL, 1988; VILLAR; SIBAI, 1989; ALES; NORTON; DRUZIN, 1989; CONDE-AGUDELO *et al.*, 1993). Estas diferenças são consequência da variedade de métodos de seleção da população, mensuração da PA, ponto de corte da PAM e definição de PE (POON *et al.*, 2008). Por exemplo, um estudo com 983 mulheres de 9 a 12 semanas de gestação utilizou método automático de medição da PA, com 90mmHg como ponto de corte para PAM, e obteve taxa de detecção de PE de 62%, para uma taxa de falso-positivo de 38% (MUOTQUIN *et al.*, 1985). Entretanto, a definição de PE utilizada no estudo não é bem aceita na comunidade científica (POON *et al.*, 2008). Outro estudo retrospectivo com 1.655 mulheres utilizou o esfigmomanômetro de mercúrio para mensuração da PA antes de 20 semanas de gestação, com 92mmHg como ponto de corte para PAM, e alcançou taxa de detecção de 25%, com taxa de falso positivo de 10% (MILLER; RUDRA; WILLIAMS, 2007).

Na atual prática clínica, o uso do esfigmomanômetro de mercúrio e aneróide

permanecem o padrão ouro na monitorização não invasiva da PA, mas existem limitações com relação ao desempenho clínico e segurança desses instrumentos (MION; PIERIN, 1998; POON *et al.*, 2008). Estes problemas podem ser amplamente resolvidos se utilizados dispositivos automáticos, mas poucas pesquisas realizaram validação do uso em gestantes para prever PE (REINDERS *et al.*, 2005; POON *et al.*, 2008).

Pesquisa envolvendo 5.193 mulheres (5.590 – 397 *missing*) de gestações únicas de 11 a 13 semanas e 6 dias, das quais 104 desenvolveram PE, buscou determinar o desempenho do rastreamento de PE por história materna e PAM. Foi utilizado o método automático de medida da PA e treinamento apropriado dos responsáveis pela aferição. A taxa de detecção de PE envolvendo a transformação logarítmica (Log) MoM para PAM e variáveis maternas foi 62,5%, com taxa de falso-positivo de 10% (POON *et al.*, 2008).

A PAM, se mensurada no primeiro ou segundo trimestre, é sugerida como melhor preditor de PE comparado à pressão sistólica ou diastólica isoladamente, ou aumento da pressão arterial, como apresentado em revisão sistemática (CNOSSEN *et al.*, 2008). Nela, uma PAM de 90mmHg ou mais no segundo trimestre mostrou razão de verossimilhança derivada de um teste positivo de 3,5 (IC95%: 2-5) e razão de verossimilhança de um teste negativo de 0,46 (IC95%: 0,16-0,75), revelando sensibilidade de 62% e especificidade de 82% (CNOSSEN *et al.*, 2008).

Para comparar o desempenho da pressão arterial sistólica, diastólica e PAM no rastreamento de distúrbios hipertensivos utilizando método automático, foram avaliadas 9.149 mulheres com idade gestacional entre 11 e 13 semanas e 6 dias. Destas, 8.061 não foram afetadas, 37 desenvolveram PE precoce, 128 PE tardia e 140 hipertensão gestacional. A PA sistólica foi significativamente mais alta na PE precoce do que na tardia ($p=0,008$) e a PA sistólica e PAM tiveram maior significância estatística na PE precoce que na hipertensão gestacional ($p<0,01$). O preditor de melhor desempenho foi a PAM. A taxa de detecção para PE precoce de 47%, com taxa de falso-positivo de 10%, para características maternas isoladamente aumentou para 76% o rastreamento de PE em combinação com a PAM (POON *et al.*, 2011).

Outro estudo buscou identificar o melhor protocolo de mensuração da PAM no início da gestação para predição de pré-eclâmpsia. Foram avaliadas 587 (2,5%) gestantes de 11 a 13 semanas e 6 dias com PE e 22.900 controles. Como a área

sob a curva ROC recomendada pela *National Health Foundation of Australia* (NHFA) para predição de PE por PAM é de 0,773 (IC95%: 0,768-0,778), não houve diferenças significativas da área sob a curva ROC obtidas para as três primeiras mensurações em um braço (0,765, IC95%: 0,760-0,778), ou a média da primeira (0,766, IC95%: 0,760-0,771), ou as duas primeiras (0,771, IC95%: 0,766-0,777) ou as três primeiras mensurações em dois braços (0,773, IC95%: 0,768-0,778). Assim, o melhor desempenho para predição de PE é obtido a partir da tomada da média de duas medições em ambos os braços, simultaneamente, por aparelhos automatizados, calibrados e validados (POON *et al.*, 2012). A Figura 1 ilustra a técnica de mensuração da PAM nos dois braços simultaneamente por aparelho automático validado (3BTO-A).

FIGURA 1 – Mensuração da Pressão Arterial Média (PAM) por aparelho automatizado validado 3BTO-A.



Fonte: MOURA, 2015.

A mensuração da PAM combinada aos fatores maternos no terceiro trimestre, em mulheres com idade gestacional entre 30 e 33 semanas também tem se mostrado útil na identificação de mulheres de alto risco para PE. Utilizando uma classificação própria, diferente da adotada neste estudo, pesquisa prospectiva com 108 mulheres com PE tardia (após 38 semanas), 37 com PE intermediária (entre 34 e 37 semanas), 161 com hipertensão gestacional e 4.295 não afetadas calculou risco *a priori* considerando a história materna e *a posteriori* combinando-o com a razão de probabilidade para PAM, PA sistólica e PA diastólica. As taxas de detecção obtidas foram: 70,3% para PE intermediária e 57,4% para PE tardia, combinado

PAM e fatores maternos; 62,2% para PE intermediária e 59,3% para PE tardia, considerando a PA sistólica; e 62,2% para PE intermediária e 57,4% para PE tardia, usando PA diastólica (LAI *et al.*, 2013).

Portanto, a PAM tem se mostrado um bom preditor de pré-eclâmpsia em todas as fases da gestação, especialmente no primeiro trimestre, desde que sejam tomadas medidas fidedignas de PA, através da adoção de técnicas de mensuração eficazes, em aparelhos automáticos e calibrados.

1.1.3 Marcadores bioquímicos

Inúmeros testes bioquímicos têm sido avaliados quanto à sua habilidade de prever pré-eclâmpsia, mostrando-se promissores, apresentando boa sensibilidade e especificidade, com adequado valor preditivo, tanto quando associados entre si como quando combinados a outros parâmetros (COSTA *et al.*, 2011; KANE; COSTA; BRENNECKE, 2013). Entre eles, estão: os marcadores de função placentária, como o PAPP-A (POON *et al.*, 2009), PP-13 (GRILL *et al.* 2009) e cistatina C (KRISTENSEN; LARSSON; HANSON, 2007; THILAGANATHAN *et al.*, 2009); os agentes angiogênicos, como o PIGF (AKOLEKAR ET AL., 2008), tyrosina-kinase-1 fms-like solúvel e a endoglin solúvel (ROBINSON *et al.*, 2006; WIKSTROM *et al.*, 2007); as proteínas de origem placentária, como a inibina-A e activina-A (SIBAI *et al.*, 2008); DNA e RNA de células fetais (ZHONG *et al.*, 2005; PURWOSUNU *et al.*, 2007); e moléculas de origem materna (Pentraxin 3 – PTX3) (POON *et al.*, 2010b).

A PAPP-A é uma proteína plasmática derivada do sinciciotrofoblasto, que pode influenciar na placentação por seu efeito nos fatores de crescimento insulínicos (IGF) (BALE; CONOVER; 2005). Como o IGF parece desempenhar um papel importante na invasão trofoblástica, há evidências de que o PAPP-A baixo se associa com o risco de desenvolver PE. No entanto, a medida do PAPP-A isolado não se configura efetiva na predição de PE, pois menos de 20% dos casos afetados apresentam nível sérico de PAPP-A inferior ao percentil 5 (POON *et al.*, 2009).

O PP-13 também é derivado do sinciciotrofoblasto e pode influenciar na remodelação e implantação placentária (NICOLAIDES *et al.*, 2006).

Cistatina C é um inibidor da cisteína protease, que é importante para a invasão trofoblástica. O aumento no nível sérico de cistatina C no primeiro trimestre está associado com o desenvolvimento tardio de PE (THILAGANATHAN *et al.*,

2009).

As atividades angiogênicas do fator de crescimento placentário (PIGF) estão relacionadas à gestação normal e níveis reduzidos sugerem risco de desenvolver PE (POON *et al.*, 2010b). Estudos mostraram que sFlt1 trabalha sinergeticamente com sEng, reduzindo seus níveis no final do primeiro trimestre, estando associado à PE (FOIDART *et al.*, 2010).

Atualmente, o PIGF é considerado um dos melhores marcadores bioquímicos para predição de PE precoce. Uma coorte de 88 pacientes obteve sensibilidade de 74%, especificidade de 97%, valor preditivo positivo (VPP) de 96% e valor preditivo negativo (VPN) de 80% para a predição de PE (OLIVEIRA *et al.*, 2013). Em outro estudo, ao acrescentar o PIGF às características maternas, a taxa de detecção passa de 43% para 54%, a uma TFP de 10%, para predição de PE pré-termo (POON; NICOLAIDES, 2014). A mensuração deste marcador pode ser efetuada por equipamentos que verificam outros fatores, como β -HCG e PAPP-A, que são usualmente utilizados no rastreio de Síndrome de Down, mas o aumento nos custos é inevitável (WRIGHT *et al.*, 2016). No Brasil, como em outros países em desenvolvimento, ainda não há condições econômicas favoráveis ao uso deste marcador para a predição de PE, nem mesmo para rastreio de Síndrome de Down, como já acontece em outros países em todo o mundo.

A inibina A e ativina A são proteínas de origem placentária, que têm se mostrado aumentadas antes de 14 semanas de gestação em mulheres com PE (SALOMON *et al.*, 2003; ONG *et al.*, 2004).

As células de DNA fetal vão aumentando seu nível progressivamente com o avanço das gestações normais e estão muito elevados em gestações afetadas pela PE (ALBERRY *et al.*, 2009). Estudo caso-controle retrospectivo para avaliar o valor preditivo de células de DNA fetal no primeiro trimestre demonstrou sensibilidade e especificidade de 100% para o desenvolvimento de PE (PAPANTONIOU *et al.*, 2013). Porém, pesquisa recente revelou que a mensuração da concentração total e fração de células livres de DNA fetal plasmática materna de 11-13 semanas e de 20-24 semanas de gestação não se mostraram bons preditores de PE (ROLNIK *et al.*, 2015).

O pentraxin 3 é um marcador anti-inflamatório da mesma classe molecular da proteína C reativa, tendo seus valores aumentados na resposta inflamatória materna no estabelecimento da PE (CETIN *et al.*, 2006). Tem sido útil na detecção de PE

precoce, mas não em PE tardia ou hipertensão gestacional (AKOLEKAR *et al.*, 2009).

A inclusão da utilização de marcadores bioquímicos nas estratégias de predição de pré-eclâmpsia sugere avanço relevante, principalmente em combinação com outros preditores. Porém, proporcional ao aumento da efetividade do rastreio de PE é o avanço dos custos com a associação destes testes, mas também os benefícios com a intervenção precoce das mulheres com alto risco. Além disso, a comercialização de testes de certos biomarcadores serão inevitavelmente conduzidos a uma avaliação de disponibilidade clínica. Sua introdução ao rastreio multiparamétrico ocorreria idealmente somente se o teste obtivesse sensibilidade e especificidade máximas e claramente estabelecidas (KANE; COSTA; BRENNECKE, 2013).

1.1.4. Parâmetros ultrassonográficos

A placentação pobre e a remodelação deficiente das artérias espirais têm sido associadas ao desenvolvimento de PE precoce e restrição de crescimento uterino, além de outras complicações (HUPPERTZ *et al.*, 2007). Nas gestações anormais, a circulação placentária permanece em estágio de alta resistência, que pode ser mensurado de forma não invasiva por ultrassonografia Doppler (POON *et al.*, 2010b). A impedância é aumentada na pré-eclâmpsia precoce e restrição do crescimento fetal e antecede o início dos sintomas clínicos por várias semanas (CETIN *et al.*, 2011).

Inúmeras pesquisas têm sido desenvolvidas para avaliar a efetividade do Doppler na predição de complicações associadas à placentação debilitada, como a pré-eclâmpsia. O mais estudado é o Doppler da artéria uterina, mas também tem sido descrito na literatura o uso do Doppler das artérias braquial e oftálmica, veia interlobar renal e volume placentário com uso do Doppler 3D power.

O mais promissor teste de rastreio de PE é o Doppler da artéria uterina (POON; NICOLAIDES, 2014). O índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina (pico de velocidade sistólica menos o pico de velocidade diastólica dividido pela velocidade média da onda) aumenta significativamente de 11-13 semanas em mulheres que desenvolvem PE e existe significativa correlação linear negativa entre o IP da artéria uterina com a idade gestacional no parto (WRIGHT *et al.*, 2012).

Uma revisão sistemática sobre testes preditivos de PE mostrou que o Doppler da artéria uterina apresenta sensibilidade e especificidade suficientes para ser custo-efetivo. Para o índice de resistência, a sensibilidade foi de 66% e especificidade de 80%, com valor preditivo positivo de 8% e negativo de 99%. O IP e a incisura protodiastólica bilateral mostram especificidade ainda maior, 87% e 92% respectivamente (MEADS *et al.*, 2008).

Uma metanálise sobre o uso do Doppler da artéria uterina na predição de PE incluiu 74 estudos sobre pré-eclâmpsia (total de 79.547 pacientes) e revelou que o IP sozinho ou combinado a outros parâmetros é o melhor índice preditivo, com sensibilidade de 78% e especificidade de 95%, para população de baixo risco, na predição de PE precoce (CNOSSEN *et al.*, 2008). Outra metanálise envolveu 11 estudos (43.122 mulheres) e encontrou, no geral, uma sensibilidade de 26% (IC95%: 24-29) e especificidade de 91% (IC95%: 91-91) (VELAUTHAR *et al.*, 2012).

Mais recentemente, uma metanálise para determinar a acurácia do Doppler da artéria uterina no primeiro trimestre para a predição de pré-eclâmpsia e restrição do crescimento fetal encontrou sensibilidade e especificidade de fluxo anormal da artéria uterina de 47,8% (IC95%: 39,0-56,8) e 92,1% (IC95%: 88,6-94,6) na predição de pré-eclâmpsia precoce. O NNT com aspirina para prevenir um caso de início precoce de pré-eclâmpsia caiu de 1.000 para 173 e de 2.500 para 421 para gestantes de alto risco, variando entre 1% e 0,4%, respectivamente. Assim, o Doppler das artérias uterinas anormal em mulheres de baixo risco atinge um desempenho suficientemente elevado para justificar a profilaxia com aspirina (VELAUTHAR *et al.*, 2014).

A curva dos valores e referência dos índices de Dopplervelocimetria das artérias uterinas no primeiro trimestre foi estabelecida para gestações saudáveis do nordeste do Brasil. Foram incluídas 409 mulheres com gestação única de 11 a 14 semanas. Os percentis 5 e 95 de índice de pulsatilidade e índice de resistência obtidos foram 0,7 e 2,3 e 0,5 e 0,8 respectivamente. Estes valores podem servir de ponto de corte para identificação de gestantes de alto risco de pré-eclâmpsia no Brasil (ALVES *et al.*, 2013).

Estudo para determinar o melhor período para a realização do Doppler da artéria uterina na predição de complicações na gestação foi desenvolvido prospectivamente com 45 primigestas e concluiu que a melhor relação entre as taxas de sensibilidade (100%) e especificidade (62,5%) para a predição de PE foi

obtida na realização entre 24 e 26 semanas de gestação, com valor preditivo positivo de 25% e negativo de 100% (COSTA; CUNHA; BEREZOWSKY, 2006).

As taxas de detecção de PE precoce é de 70% a 80% e de 30% a 40% para PE em qualquer idade gestacional, com taxa de falso-positivo de 5% e 7% respectivamente, em estudo que avaliou a utilização do Doppler da artéria uterina no segundo trimestre da gravidez (SPENCER *et al.*, 2007). Pesquisa realizada no Brasil para avaliação do uso do Doppler da artéria uterina no segundo trimestre de gestação mostrou que a Dopplervelocimetria alterada apresentou sensibilidade de 83,3 e 83,3%, especificidade de 69,7 e 69,7%, VPP de 33,3 e 50,0%, VPN de 95,8 e 92,0% para a detecção de pré-eclâmpsia ou pequeno para a idade gestacional (PIG) e qualquer complicação da gestação, respectivamente (COSTA; CUNHA; BEREZOWSKY, 2005). Comparado a outros marcadores séricos, o Doppler da artéria uterina realizado entre 24 e 26 semanas de gestação tem melhor poder preditivo em populações de baixo risco, com sensibilidade de 75,0%, especificidade de 63,6%, VPP de 57,1% e VPN de 87,5% (COSTA *et al.*, 2008).

Estudo avaliou o potencial da mensuração do IP da artéria uterina de 30 a 33 semanas de gestação na predição de pré-eclâmpsia. No rastreamento de PE combinando características maternas e IP da artéria uterina, as taxas de detecção de PE intermediária (34 a 37 semanas) e tardia (a partir de 38 semanas) foram 70,3% e 54,6%, respectivamente, com taxa de falso-positivo de 10%, sendo efetivo na identificação de mulheres com alto risco para PE intermediária e tardia (LAI *et al.*, 2013).

A medida da dilatação fluxo-mediada (DFM) da artéria braquial também tem sido discutida na literatura como possível preditor de PE. A ultrassonografia da artéria braquial avalia a função endotelial pela mudança do diâmetro arterial após o estímulo isquêmico, na oclusão com o esfigmomanômetro. Como na fisiopatologia da PE há evidências de lesão endotelial, a DFM da artéria braquial tem seu percentual reduzido na presença de PE (TAKATA; NAKATSUKA; KUDO, 2002).

Estudo realizado no Brasil envolvendo 91 pacientes de alto risco para o desenvolvimento de PE, das quais 19 tiveram PE posteriormente, mostrou que a DFM da artéria braquial, mensurada entre 24 e 28 semanas de gestação, é uma ferramenta com boa capacidade de identificar a PE precoce e tardia, com sensibilidade de 84,2%, especificidade de 73,6%, valor preditivo positivo de 45,7% e negativo de 94,6% (BRANDÃO *et al.*, 2014). Os mesmos autores associaram à DFM

da artéria braquial à medida da incisura protodiastólica bilateral por Doppler das artérias uterinas e obtiveram resultados ainda melhores, com sensibilidade de 94,2% e especificidade de 64,0% (CALIXTO *et al.*, 2014).

Pesquisa recente incluiu 487 mulheres de 11 a 13 semanas de gestação (nove com PE precoce, 22 com PE tardia e 47 com hipertensão gestacional) para avaliar o uso da DFM da artéria braquial no primeiro trimestre e concluiu que esta não se mostrou um bom preditor para disordens hipertensivas na gestação (ALVES *et al.*, 2015).

O Doppler da artéria oftálmica também tem sido alvo de estudos sobre rastreio de PE. Na PE, as modificações hemodinâmicas no sistema nervoso central se refletem em alterações significativas nos formatos de onda Doppler da artéria oftálmica, com elevação do fluxo diastólico após a incisura protodiastólica e diminuição da resistência vascular oftálmica, o que não se observa em gestações normais (HAEFLIGE; FLAMMER; LUSCHER, 1992).

Estudo encontrou maior perfusão vascular orbital em 30 pacientes pré-eclâmpticas quando comparadas a 118 normotensas no terceiro trimestre gestacional (OHNO *et al.*, 1999). A razão de pico foi significativamente maior em PE grave no terceiro trimestre em pesquisa realizada com 99 gestantes, sendo 27 com PE grave, 25 com PE leve e 32 controles (TAKATA; NAKATSUKA; KUDO, 2002). Baixos índices de resistência e índice de pulsatilidade da artéria oftálmica foram observados em 30 gestantes com PE leve em comparação com 30 gestantes saudáveis depois de 32 semanas (AYAZ *et al.*, 2003). Outro estudo detectou que o índice de resistência foi diminuindo em 26 mulheres com PE, complicadas por encefalopatia de fotofobia, comparadas com 86 normotensas (BARBOSA *et al.*, 2010). Resultado semelhante foi encontrado na comparação entre 26 pacientes com PE precoce, 30 com PE tardia e 28 controles saudáveis no terceiro trimestre. Os resultados basicamente demonstram redução nos valores de dilatação fluxo-mediada e Dopplerfluxometria da artéria oftálmica nas formas tardia e precoce da pré-eclâmpsia quando comparadas ao grupo controle, sem, contudo, diferenças significativas entre as duas formas de apresentação da doença (BRANDÃO *et al.*, 2012).

Mais recentemente, estudo de coorte prospectiva com 440 gestantes de 11 a 14 semanas, sendo 31 com PE (nove precoce e 22 tardia), foi desenvolvido no Brasil e revelou taxas de detecção do Doppler da artéria oftálmica e da artéria uterina de

67% em ambos e, quando combinados, a taxa de detecção foi para 68%, sem diferença importante. Assim, os autores afirmam que as evidências não são suficientes para que o Doppler da artéria uterina seja substituído pelo Doppler da artéria oftálmica em testes multiparamétricos na predição de PE, mas ressaltam que este não deixa de ser um novo caminho para a detecção de alterações vasculares no primeiro trimestre de gravidez, pois antecede os sintomas clínicos da doença (ALVES *et al.*, 2014).

Algumas pesquisas têm buscado identificar o comportamento das veias interlobares renais maternas em pacientes com pré-eclâmpsia a fim de verificar se a realização do Doppler dessas veias seria um possível preditor para PE. Autores observaram resistência anormalmente alta do lado venoso, com aumento da impedância média das veias interlobares renais, no terceiro trimestre em pacientes com PE, porém ainda não se sabe se o mesmo ocorre em fases mais iniciais (MESESNS *et al.*, 2010; GYSELAERS *et al.*, 2009). No Brasil, pesquisa revelou que o Doppler da artéria interlobar renal no primeiro trimestre de gravidez não é um novo parâmetro para predição de PE (MOURA, 2015).

Outro parâmetro ultrassonográfico em potencial para a predição de PE é o Doppler 3D *power*. A ultrassonografia 3D aumenta a capacidade de visualização da anatomia fetal comparado à ultrassonografia 2D convencional, facilitando a avaliação da placenta e mensuração do volume placentário (HATA *et al.*, 2011). Em pesquisa com 277 mulheres de 10 a 13 semanas, as 24 que tiveram PE tardia obtiveram redução significativa dos índices de vascularização e fluxo sanguíneo (DAR *et al.*, 2010). Já outro estudo mostrou que não houve diferença de volume placentário entre gestantes com PE e normais no primeiro trimestre gestacional, mas o índice de fluxo vascular foi mais baixo em mulheres que desenvolveram PE, portanto, os autores sugeriram que a capacidade de predição de PE do Doppler 3D *power* ainda parece modesta (ODIBO *et al.*, 2011). No entanto, a mensuração do volume placentário usando 3D *power* permanece sendo um marcador independente de predição de PE em comparação com o Doppler de artéria uterina (COSTA *et al.*, 2011).

Embora o Doppler de artéria uterina já tenha consolidado seu potencial na predição de PE, o alto custo deste procedimento compromete seu amplo uso na população brasileira, especialmente na rede básica de atenção à saúde.

1.1.5 Testes multiparamétricos

A complexa etiologia da pré-eclâmpsia sempre se opõe à ideia de que um teste isolado pode ser um preditor eficaz. Como já descrito, nenhum marcador testado até agora tem tido valor clínico suficiente na predição de PE (COSTA *et al.*, 2011). Assim, inúmeros estudos têm sido realizados usando combinações de testes preditores de PE na tentativa de alcançar sensibilidade e especificidade cada vez melhores.

O resumo com as taxas de detecção dos principais modelos desenvolvidos com a combinação de história materna, PAM, índice de pulsatilidade da artéria uterina, PIGF e PAPP-A, com uma taxa de falso-positivo de 5%, estão ilustrados no Quadro 3.

QUADRO 3 - Distribuição da taxa de detecção (TD) de PE precoce de acordo com a associação de marcadores clínicos, biofísicos e bioquímicos no primeiro trimestre de gestação, a partir de pesquisas publicadas.

REFERÊNCIA	N	CM	CM + PAM	OUTROS TESTES MULTIPARAMÉTRICOS	
		TD TFP 5%	TD TFP 5%	TESTES	TD TFP 5%
POON <i>et al.</i> , 2010a	8.366 (PE 165/ PEP 37)	37,0% (IC95% 12,5 – 50,0)	-	-	-
PARK <i>et al.</i> , 2013	3.014 (PE 83/ PEP 12)	33,0% (IC95% 6.5– 72.5)	25,0% (IC95% 5.8– 57.2)	CM + PAM + IPaUt + PAPP-A	41,7% (IC95%15.3 –72.2)
POON <i>et al.</i> , 2009	8051 (PE 156/ PEP 32)	32,0%*	-	CM + IPaUt + PAPP-A	62,5%*
O’GORMAN <i>et al.</i> , 2016	35.948 (PE 1.058/ PE <37 sem 292)	36,0% (IC95% 30- 41)	44,0% (IC95% 38- 50)	CM + PAM + IPaUt + PIGF	65,0% (IC95% 58- 70)
ALVES <i>et al.</i> , 2014	440 (PE 31/ PEP 9)	63,0%*	-	CM + IpaUt + PD1	68,0%*
SCAZZOCCHI O <i>et al.</i> , 2013	5.170 (PE 136/ PEP 26)	25,0%*	46,3%*	CM + IPaUt + PAPP-A + β-HCG	69,2%*
YU <i>et al.</i> , 2005	30.784 (PE 612/ PEP 144)	33,3%*	-	CM + IPaUt	73,6%*
POON <i>et al.</i> , 2010b	201 (PE 116/ PEP 26)	39,5% (IC95% 5.0– 69.0)	-	CM + PAM + IPaUt + PIGF	77,5% (IC95%69.8 –97.4)
AKOLEKAR <i>et al.</i> , 2011	33.602 (PEP 752)	33,0% (IC95% 24.6–42.7)	49,7% (IC95% 37.5–56.7)	CM + PAPP-A + PIGF	77,8% (IC95% 68.7–84.8)
FOIDART <i>et al.</i> , 2010	270 (PE 90/ PEP 30)	29,6% (IC95% 13.8–50.2)	-	CM + IPaUt + PIGF	77,8% (IC95% 57.7–91.3)
MOURA, 2015	235 (PE 180/ PEP 3)	33,0%*	100,0%*	CM + PAM + IpaUt + IVIRm	100,0%*

Legenda: CM – características maternas; PAM – pressão arterial média; IPaUt – índice de pulsatilidade da artéria uterina; PAPP-A – proteína-A placentária associada à gravidez; PIGF – fator de crescimento placentário; β-HCG - *Human Chorionic Gonadotropin*; IvIRm – Impedância média das veias interlobares renais; PD1 – primeiro pico de velocidade da artéria oftálmica.

* Não foram apresentados os IC 95%.

Fonte: COSTA *et al.*, 2011; KANE; COSTA; BRENNECKE, 2013; POON; NICOLAIDES, 2014

Um modelo de predição de PE baseado em características maternas e

marcadores biofísicos e bioquímicos (PAPP-A, PIGF, inibina A, ativina-A, engoglina solúvel - sENG, PTX3 e selectina-P) para mulheres de 11 a 13 semanas de gestação foi avaliado e mostrou-se efetivo, com taxa de detecção de 91,0% para PE precoce, 79,4% para PE intermediária (34-37 semanas) e 60,9% (para PE tardia - depois de 37 semanas) (AKOLEKAR *et al.*, 2011).

Pesquisa envolvendo 1.426 gestantes com PE e 57.458 não afetadas de 11 a 13 semanas avaliou a associação entre características maternas, PAM e índice de pulsatilidade da artéria uterina. A taxa de detecção obtida foi de 90% para PE precoce e 57% de todos os casos de PE, com taxa de falso-positivo de 10%, sendo método útil para o rastreio de PE no primeiro trimestre gestacional (WRIGHT *et al.*, 2012).

Uma coorte prospectiva com 5.759 mulheres de gestação única foi desenvolvida para testar um modelo preditivo para PE precoce e tardia baseado em características maternas, nível sérico de PAPP-A e β -gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) entre 8 a 12 semanas, PAM e Doppler da artéria uterina entre 11 e 13 semanas e 6 dias. O nível de β -HCG não foi associado ao aumento do risco para PE. Para a associação dos demais preditores, a taxa de detecção foi de 69,2% e 80,8% para PE precoce, com taxa de falso-positivo de 5% e 10% respectivamente. A área da curva ROC foi de 0,95 (IC95%: 0,94-0,98). Para PE tardia, a taxa de detecção foi de 29,4% e 39,6%, com taxa de falso-positivo de 5% e 10% respectivamente. A área da curva ROC foi de 0,71 (IC95%: 0,66-0,76). Desse modo, o modelo foi considerado eficaz na predição de PE no primeiro trimestre de gestação, podendo ser utilizado na prática clínica de rotina (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013).

Para avaliar o desempenho da associação de fatores angiogênicos e anti-angiogênicos (PIGF, sENG e tyrosina-kinase-1 fms-like solúvel – sFlt1) com características maternas e Doppler da artéria uterina, pesquisa envolveu 187 casos de pré-eclâmpsia e 188 controles e obteve área da curva ROC prévia de 0,76 (IC95%: 0,67-0,84) considerando apenas as variáveis clínicas. A área da curva ROC teve aumento ao adicionar o PIGF de 14 a 16 semanas (0,84; IC95%: 0,77-0,91), mas não houve melhora adicional ao acrescentar o Doppler da artéria uterina ou outros marcadores angiogênicos. Assim, com uma sensibilidade de 45% (IC95%: 0,31-0,59), com taxa de falso-positivo de 5%, a utilização do PIGF com 14-16 semanas de gestação em associação às características maternas é útil na

identificação de mulheres nulíparas com risco aumentado de desenvolver PE (MYERS *et al.*, 2013).

Outra pesquisa, realizada com 68 casos de PE precoce, 99 de PE tardia e 500 controles no primeiro trimestre gestacional, mostrou que o melhor modelo de predição de PE inclui características maternas, PAM, PAPP-A, desintegrina e mataloproteinase 12 (ADAM12) e PIGF, com taxa de detecção de 72% para PE precoce e 49% para PE tardia (KUC *et al.*, 2013).

1.1.5.1 Algoritmo de predição de PE desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation*

Dentro dessa perspectiva de avaliação multiparamétrica, um novo algoritmo de predição de PE desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation* inclui características maternas, marcadores biofísicos e bioquímicos (PAPP-A e PIGF), índice de pulsatilidade da artéria uterina e PAM e revelou taxa de detecção de 96% dos casos de PE precoce e 54% de PE tardia, com taxa de falso-positivo de 10% (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

As características maternas consideradas como fatores de risco no algoritmo são: idade materna avançada, aumento do peso, raça afrocaribenha ou asiática, história de hipertensão crônica, diabetes mellitus, lúpus ou síndrome antifosfolipídica, história familiar e pessoal de PE, e concepção por fertilização *in vitro* (WRIGHT *et al.*, 2015). Os marcadores bioquímicos incluídos são proteína A plasmática associada à gravidez e fator de crescimento plascentário, que estão com níveis reduzidos em gestantes que desenvolvem PE. Em contrapartida, o índice de pulsatilidade da artéria uterina e PAM estão elevados nas gestações com pré-eclâmpsia (O'GORMAN *et al.*, 2016).

Estudo para validar o algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* na população australiana combinou características maternas, PAM, índice de pulsatilidade da artéria uterina e nível sérico de PAPP-A. Das 3.014 mulheres que permaneceram na amostra, 12 desenvolveram PE precoce, com prevalência de 1/256 gestações. A taxa de detecção foi 41,7% e 91,7%, para uma taxa de falso-positivo de 5 e 10%, respectivamente, mostrando que o algoritmo é efetivo na população australiana (PARK *et al.*, 2013).

Recentemente, o mesmo algoritmo (que associa características maternas,

PAPP-A, PIGF, índice de pulsatilidade (IP) da artéria uterina e PAM) foi utilizado para rastrear 35.948 gestantes de 11 a 13 semanas e 6 dias, incluindo 1.058 (2,9%) que desenvolveram PE. Em gestações que desenvolveram PE, os valores de IP da artéria uterina e PAM foram aumentados e os valores de PAPP-A e PIGF foram diminuídos. O rastreamento combinado de fatores maternos, IP da artéria uterina, PAM e PIGF previu 75% (IC95%: 70-80%) de PE pré-termo (<37 semanas) e 47% (IC95%: 44-51%) de PE a termo (>37 semanas), com taxa de falso-positivo de 10%. A inclusão de PAPP-A não melhorou o desempenho do rastreamento. A combinação de fatores maternos e biomarcadores fornece eficácia na triagem no primeiro trimestre para PE pré-termo (O'GORMAN *et al.*, 2016).

Pesquisa avaliou a aplicação do algoritmo da FMF na população brasileira e afirmou que o desempenho preditivo alcançado ao utilizar o programa da FMF é expressivo, sobretudo para as formas precoces da doença, comparável ao relatado na população original, com taxas de detecção de 85,7%, 66,7% e 52,9% das pacientes com PE precoce, pré-termo e total, respectivamente (TFP 10%) (LOBO, 2015).

O algoritmo da *Fetal Medicine Foundation* tem como maior vantagem em relação aos demais modelos já publicados e aqui apresentados o fato de que ele oferece a opção a clínicos e investigadores para selecionar sua idade gestacional de corte para definir o grupo de alto risco, que poderiam se beneficiar de intervenções terapêuticas a partir do primeiro trimestre de gravidez (POON; NICOLAIDES, 2014).

Apesar de resultados promissores, os testes incluídos no algoritmo não são amplamente disponíveis, especialmente em países em desenvolvimento. Especialistas apontam ainda para a necessidade de testar o modelo em diferentes populações, antes de ser universalmente utilizado (LEVINE; LINDHEIMER, 2009).

Pesquisa comparou dois algoritmos para a predição de PE em uma mesma população de nulíparas. O *First Trimester Screening Program* versão 2.8 desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation* foi comparado com o *Preeclampsia Predictor* TM (PREDICTOR) versão 1 revisão 2 elaborado por *Perkin Elmer* (SKASTAD *et al.*, 2015). O algoritmo PREDICTOR calcula o risco *a priori* baseado no IMC, etnia, paridade, história familiar de PE, hipertensão crônica e pressão arterial média; e risco *a posteriori* baseado no risco *a priori* e índice de pulsatilidade da artéria uterina, PIGF e PPAP-A. O estudo concluiu que os algoritmos tiveram uma similar e apenas modesta performance na predição de pré-eclâmpsia. No entanto,

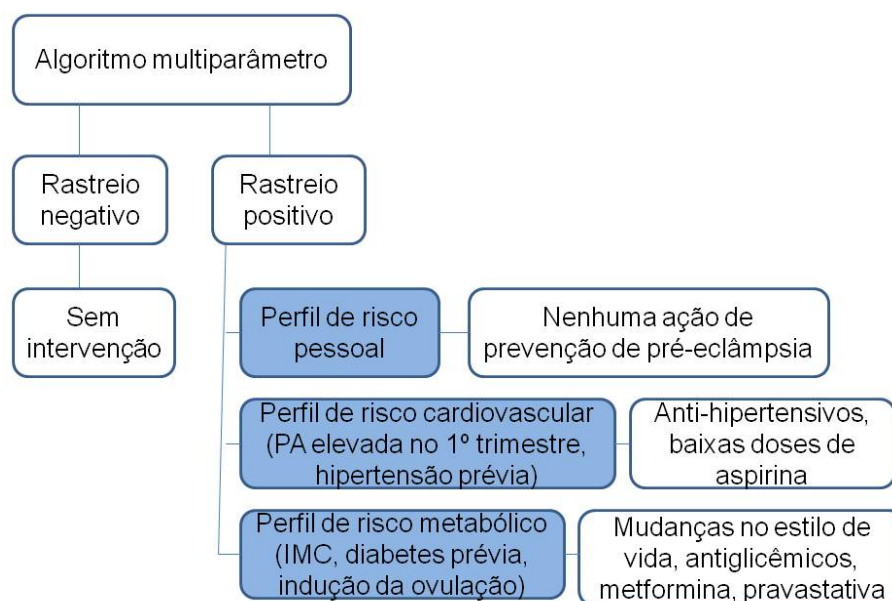
os resultados indicam que o algoritmo da FMF é adequado na predição de pré-eclâmpsia precoce (SKASTAD *et al.*, 2015).

Buscando investigar a performance de um modelo de múltiplas variáveis combinadas para a predição de pré-eclâmpsia em mulheres Canadenses, estudo incluiu 7.929 grávidas entre 10 e 18 semanas de gestação, sendo 139 delas com PE (47 PE precoce). Além das características maternas, foram considerados IMC, pressão arterial média, PIGF, tirosina kinase-1, PPAP-A e inibina A. A uma taxa de falso-positivo de 5% e 10%, a taxa de detecção estimada variou de 15% (5-29%) e 32% (25-39%), e entre 39% (19-59%) e 50% (34-66%) respectivamente. Os biomarcadores não melhoraram a performance do algoritmo comparado ao uso apenas das características maternas. Sendo assim, não há uma justificativa clínica para a implementação deste algoritmo para o rastreio de pré-eclâmpsia precoce em populações com baixa prevalência para PE, como populações europeias, em que a prevalência de PE é de 1,8% e PE precoce de 0,2% (GIGUÈRE *et al.*, 2015).

Outra pesquisa foi realizada para avaliar a performance de um algoritmo com múltiplos parâmetros, perfis de risco e sua sequência de aplicação na predição de pré-eclâmpsia, determinando intervenções potenciais. Sugeriu-se dois passos no protocolo de rastreio, com um algoritmo multiparâmetro sendo aplicado primeiro para detectar mulheres com risco para desenvolver PE com maior sensibilidade, seguida de um tratamento individualizado baseada na estratificação do perfil de risco. Considerou-se no algoritmo multiparâmetro as características maternas (idade materna, nuliparidade, tabagismo, etnia, história de hipertensão, diabetes, nefropatia, trombofilia, prévia de PE e diabetes gestacional, indução da ovulação e IMC), pressão arterial, variáveis ultrassonográficas (índice de pulsatilidade da artéria uterina) e biomarcadores séricos (PPAP-A, β -HCG, PIGF) no primeiro trimestre gestacional (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016).

O modelo incluiu 2.433 mulheres, sendo 108 (4,4%) que desenvolveram PE e obteve no algoritmo área sob a curva ROC 0,784 (IC95% 0,721 – 0,847). Desse modo, foi sugerido um modelo de abordagem ideal para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional, apresentado na Figura 2.

FIGURA 2 - Modelo de abordagem ideal para predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional.



FONTE: GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016.

Uma análise secundária de estudos prospectivos que tiveram objetivo principal de desenvolver um modelo preditivo para pré-eclâmpsia no primeiro trimestre foi realizada através da MEDLINE e incluiu seis coortes (todas avaliaram PE precoce e duas delas PE tardia). Observou-se que apenas um algoritmo de PE precoce mostrou-se com melhor desempenho do que a publicação original (taxa de detecção de 80% com taxa de falso-positivo de 10%) e os cinco demais apresentaram pior desempenho (taxa de detecção variando de 29-53%). Os algoritmos de predição de PE tardia tiveram pior desempenho (taxa de detecção variando de 18-31% com taxa de falso-positivo de 10%). Assim, algoritmos de predição de PE no primeiro trimestre compartilharam um alto valor preditivo negativo se aplicado em uma população externa, mas pior desempenho em sua habilidade de identificar corretamente mulheres que poderão desenvolver PE. São requeridas mais pesquisas para determinar os fatores responsáveis pela subestimada validação externa desses algoritmos (OLIVEIRA et al., 2014).

Pode-se concluir que, apesar de termos ao alcance algoritmos que se mostraram eficazes na predição de pré-eclâmpsia, principalmente PE precoce, que fornece maiores riscos materno-fetais, as taxas de detecção e taxas de falsos

positivos deles são influenciadas pelas características da população estudada, sendo risco mais elevado em nulíparas do que em mulheres múltíparas e nas mulheres de origem racial afro-caribenhas ao invés de cor branca (AKOLEKAR *et al.*, 2013). Conseqüentemente, a comparação do desempenho do rastreamento usando estes algoritmos entre estudos requer o adequado ajustamento para as características da população sob investigação, tornando-se indispensável a validação destes algoritmos, especialmente na população brasileira, na qual ainda não foram testados.

1.2 Uso de algoritmo assistencial em enfermagem

Um grande esforço tem sido executado a fim de reduzir a morbimortalidade materna e neonatal e, apesar do progresso considerável na redução das taxas de mortalidade materna e infantil, ainda não se conseguiu alcançar valores próximos aos ideais.

A implementação eficaz de intervenções inovadoras, baseadas em evidências e de baixo custo podem contribuir para o alcance deste objetivo. No entanto, intervenções específicas destinadas aos grupos mais vulneráveis são incipientes, cobertura pré-natal é ainda baixa e desigual e os problemas relacionados ao financiamento dos serviços de saúde são desafios ainda a ser enfrentados. Assim, estratégias inovadoras de prestação de serviços, o aumento da integração e vínculo em toda a rede de atenção à saúde materna e neonatal, garantindo continuidade ao cuidado na saúde da gestante, são vitais para acelerar o progresso e acabar com as mortes maternas e neonatais evitáveis (SHETTY, 2016).

Na rede básica de saúde, o pré-natal objetiva monitorar, prevenir e identificar intercorrências maternas e fetais e, ainda, realizar atividades educativas acerca da gravidez, parto e puerpério. O enfermeiro tem papel fundamental nesta assistência por se responsabilizar pelo acompanhamento das mulheres com ausência de complicações, cadastradas no pré-natal de baixo risco (DOTTO; MOULIN; MAMEDE, 2006). Compete ao enfermeiro monitorar e dar seguimento a estas gestantes, bem como, identificar adequada e precocemente as pacientes com potencial para evolução desfavorável, devendo as mesmas serem encaminhadas para o acompanhamento de alto risco que é realizado pelo médico gineco-obstetra (VIEIRA *et al.*, 2011).

No entanto, apesar de serem capacitados técnica e legalmente para o acompanhamento pré-natal de gestantes de risco habitual, enfermeiros têm relatado dificuldades para realizar esta assistência, tais como: falta de apoio institucional, recursos técnicos e materiais insuficientes, além da falta de capacitação para a realização da assistência pré-natal que venha a garantir a sua atuação de forma qualificada e eficiente (NARCHI, 2010). Desse modo, fazem-se necessárias ferramentas tecnológicas para o desenvolvimento da consulta pré-natal, da atenção especializada e da dinâmica do cuidado nos diferentes níveis de atenção para o seguimento desse cuidado de maneira integral e holística.

Para superar as dificuldades encontradas, a enfermagem lança mão de produção tecnológica. Tecnologia, neste caso, é também definida como um aglomerado de conhecimentos (científicos e empíricos) sistematizados, que estão sendo inovados constantemente, os quais são aplicados pelo profissional de enfermagem em seu processo de trabalho, para alcançar uma meta específica. A tecnologia em enfermagem é peculiar, pois ao se cuidar do ser humano, não é possível generalizar condutas, mas sim adaptá-las às mais diversas situações, a fim de oferecer um cuidado adequado ao indivíduo (KOERICH *et al.*, 2006).

Como uma tecnologia útil nesse processo, os algoritmos atuam como facilitadores do gerenciamento do cuidado de enfermagem e garantem uma prática baseada em evidências. No âmbito da saúde, os algoritmos são instrumentos simples, diretos e de fácil acesso, além de ferramentas essenciais ao gerenciamento da qualidade, destacando-se como relevante medida de organização de processos. Esses instrumentos conferem uma visão completa do processo de cuidado e funcionam como mapas, servindo de guia para a tomada de decisões, especialmente quando essas são complexas (CHANES; DIAS; GUTIÉRREZ, 2008).

Na saúde pública, um problema crucial tem sido a condução da atenção voltada a mulheres com Síndromes Hipertensivas na Gestação (SOUSA *et al.*, 2014), especialmente a pré-eclâmsia, que apesar de ter incidência de 3 a 5%, constitui uma das principais causas de mortalidade materna e neonatal. Pesquisa realizada em maternidade de referência em Fortaleza-CE analisou os óbitos maternos ocorridos de 2000 a 2008 e constatou que 28,1% foram por causas hipertensivas (HERCULANO *et al.*, 2012). Evitável em mais de 90% dos casos, é possível identificar as gestantes com fatores de risco de desenvolver a pré-eclâmsia e intervir precocemente com a implementação de tratamentos

preventivos.

Estudo mostrou que a verificação da pressão arterial é, muitas vezes, inacurada e inapropriada para o monitoramento da pressão das gestantes, por não seguir as diretrizes brasileiras de hipertensão. Associado a isso, o somatório de fatores de risco e não recebimento do resultado do sumário de urina oportunamente podem resultar no mascaramento da real situação de saúde materno-fetal, maximizando a dificuldade no diagnóstico precoce das Síndromes Hipertensivas na Gestação, podendo retardá-lo ou omiti-lo (GOMES *et al.*, 2013).

Desse modo, a predição de pré-eclâmpsia tem sido alvo de inúmeros estudos, principalmente na tentativa de elaborar algoritmos eficazes. Além de construídos, os algoritmos precisam ser validados em outras populações para seu amplo uso.

1.3 Justificativa e Relevância

Apesar de ser considerada uma doença de baixa prevalência na população, vale ressaltar os efeitos da pré-eclâmpsia pré-termo na morbimortalidade materna e neonatal. Os gastos do sistema de saúde público brasileiro ultrapassam 14 milhões de dólares por ano em custos diretos para o tratamento de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, uma despesa considerável para um país em desenvolvimento (BRASIL, 2011). Estima-se que o custo médio adicional de um caso de pré-eclâmpsia em países desenvolvidos seja em torno de £9.000 (DULEY, 2009), o que corresponde a R\$52.789 atualmente.

Assim, medidas preventivas de pré-eclâmpsia e que possam promover a saúde do binômio mãe-filho têm ganhado importância. No entanto, intervenções que possam determinar a redução do risco de pré-eclâmpsia significa que um grande número de mulheres precisa ser tratado para se prevenir apenas um caso (MEHER; DULEY, 2005). Contudo, dado que a pré-eclâmpsia é considerada um problema de saúde pública, com suas elevadas taxas de morbimortalidade materna e neonatal, as intervenções profiláticas com benefícios pequenos a moderados parecem valer a pena (MOURA *et al.*, 2012).

Muito embora a fisiopatologia da PE seja desconhecida e as várias apresentações da doença possam dificultar que os métodos de prevenção sejam mais efetivos, já se tem algoritmos de rastreio de pré-eclâmpsia com elevado valor preditivo. Um algoritmo que tem demonstrado bom potencial de predição de PE foi

desenvolvido pela *Fetal Medicine Foundation* na população australiana e usa a combinação de características maternas, PAM, nível sérico de PAPP-A e PIGF e Doppler das artérias uterinas no primeiro trimestre gestacional (de 11 a 13 semanas) (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Todavia, muitos profissionais da saúde, médicos e enfermeiros, responsáveis pela realização do pré-natal na rede básica de atenção no Brasil, não têm pronto acesso a essa variedade de testes e acabam definindo o risco para desenvolver PE com base somente na história materna.

Estudo explorou a possibilidade de triagem de rotina para PE pré-termo considerando apenas características maternas (CM) e PAM para todas as gestações, reservando as mensurações do índice de pulsatilidade da artéria uterina e PIGF apenas para o subgrupo de gestantes de alto risco, selecionado com base no rastreio por fatores maternos e PAM. Observou-se que, ao submeter todas as gestantes de 11 a 13 semanas ao rastreio por CM + PAM + índice de pulsatilidade da artéria uterina + PIGF, a taxa de detecção de PE foi de 74% a uma taxa de falso positivo de 10%, enquanto que, quando foi realizada a triagem com CM e PAM inicialmente, e direcionadas a uma segunda etapa do rastreio com índice de pulsatilidade da artéria uterina e PIGF apenas as com gestantes com risco de PE (30%), a redução da taxa de detecção foi mínima (74% para 71%) (WRIGHT *et al.*, 2016). Portanto, considerando os custos e dificuldade de acesso destes preditores mais específicos e onerosos, deve-se considerar a utilização destes apenas quando há rastreio positivo para PE em gestantes que tiveram sua história clínica e PAM previamente avaliadas.

Corroborando com este dado, uma revisão sistemática comparou o desempenho de modelos “simples” de avaliação de risco para PE que usam apenas características maternas com modelos “especializados” e concluiu que modelos “simples” e validados demonstraram boa discriminação do risco de desenvolver PE (*Area Under ROC Curve* - AUC 0,76, IC95% 0,74-0,77), que pode ser aumentado com testes especializados (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

Em um estudo recente desenhado para avaliar a eficácia de um algoritmo de predição de pré-eclâmpsia precoce no primeiro trimestre mostrou que o impacto de triagem por características demográficas sozinhas foi decepcionante, pois detectou 39,5% dos casos para uma taxa de falsos positivos de 10% (PARK *et al.*, 2013) em comparação com 50,5% no artigo original (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Possivelmente, as diferenças étnicas, sociodemográficas e culturais das populações podem ter influenciado na reprodutibilidade do algoritmo. Autores já têm alertado quanto à necessidade de considerar as diferenças fenotípicas populacionais na aplicação de um algoritmo para predição de PE (NORTH *et al.*, 2011), o que torna necessária a validação deste na população brasileira, para uso na prática clínica da atenção pré-natal. Assim, no presente estudo, foram aplicados alguns importantes algoritmos de predição PE em uma amostra da população brasileira. Estes algoritmos já foram validados em outras populações tais como australiana (LEUNG *et al.*, 2014) e inglesa (AKOLEKAR *et al.*, 2013). A aplicação destes algoritmos na realidade do Brasil, considerando inicialmente o contexto das gestantes de Fortaleza, Ceará, permite a comparação entre eles a fim de determinar qual melhor se aplica à nossa realidade, considerando o perfil clínico e obstétrico típico e particular desta população.

Além das características maternas, a mensuração da PAM constitui item relevante na detecção de mulheres de alto risco para PE. No entanto, o método de aferição pode influenciar a obtenção dos resultados. Muito embora o uso de aparelho automático na verificação da PE já tenha sido validado em estudos para rastreio de PE (POON *et al.*, 2008), o esfigmomanômetro manual é ainda amplamente utilizado e, muitas vezes, o único disponível na rede básica de atenção para uso durante as consultas pré-natal no Brasil. Portanto, uma investigação que compare o uso dos dois instrumentos na verificação da pressão arterial faz-se necessária, para avaliar se é possível a utilização com segurança do aparelho manual como ferramenta para a mensuração da PAM e identificação do risco de desenvolver PE.

O acompanhamento pré-natal, além de favorecer a promoção da saúde e prevenção de complicações na gravidez, é o meio pelo qual se torna possível identificar as gestantes com alto risco para desenvolver PE em tempo oportuno. O enfermeiro, que tem sua função regulamentada pelo Decreto nº 94.406/87, tem papel primordial na captação das gestantes para início do pré-natal ainda no primeiro trimestre e detecção precoce do risco de desenvolver PE, tornando possível a implementação de medidas preventivas cabíveis e favorecer a promoção da saúde dessas mulheres.

Segundo a Carta de Otawa (WHO, 1986), a promoção da saúde é definida como a capacitação das pessoas e comunidades para modificarem os

determinantes da saúde em benefício da própria qualidade de vida. Já existe estudo que comprove que mulheres que têm o seu risco aumentado para PE identificado no pré-natal estariam dispostas a engajar esforços para reduzir este risco, sendo este mais um benefício do rastreio de PE, como base para melhorar a saúde mais amplamente (HARRIS *et al.*, 2014).

Recente revisão para analisar as ações de enfermagem às mulheres com pré-eclâmpsia e eclâmpsia identificou a necessidade de padronização do atendimento a partir de instrumentos e protocolos e da técnica de aferição da pressão arterial, identificação e tratamento precoces da crise hipertensiva mediante protocolos institucionais e revisão de casos e processos de trabalho (FERREIRA *et al.*, 2016). Daí a relevância da validação de um algoritmo para predição de pré-eclâmpsia na população local, a fim de fornecer um instrumento com evidência científica suficiente para uso na prática clínica, garantindo a qualidade e segurança da assistência de enfermagem.

Além disso, dado a ampla variedade de modelos preditores de PE disponíveis e as limitações metodológicas existentes, validações futuras desses estudos mostram-se importantes para identificar a combinação ideal de fatores de risco maternos simples (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

A validação de um algoritmo pré-existente e já em avaliação em outros países reduz o custo operacional de um estudo dessa natureza e o tempo necessário para se obter um algoritmo válido para ser utilizado no pré-natal. A detecção precoce do elevado risco para desenvolver PE a partir da combinação de métodos preditivos permitiria um adequado planejamento do manejo clínico e monitoramento para identificação de possíveis complicações da doença, sendo possível alocar melhor as gestantes em vagas de pré-natal de alto risco, já que estas vagas são bem escassas, reduzindo a morbimortalidade e as repercussões sociais, emocionais e financeiras dessas mulheres e de suas famílias, bem como a redução dos custos do sistema de saúde e melhoria dos indicadores de saúde do município.

A avaliação da sensibilidade das características maternas e PAM como preditores de pré-eclâmpsia traz uma boa contribuição para todos os profissionais da saúde que lidam com esta clientela, em especial o enfermeiro, pois testes de alta sensibilidade são extremamente úteis para triagem, identificando melhor as mulheres com alto risco de desenvolver a PE, reduzindo o tempo e os custos para o direcionamento a exames mais específicos ou início de medidas preventivas. A

enfermagem tem como rastrear essas gestantes de modo a melhorar a qualidade do pré-natal e promover a saúde materna e da família como um todo. Assim, uma atenção pré-natal efetiva na predição de PE é crucial para a otimização da alocação de recursos de vigilância e determinação do tratamento preventivo possível, a fim de melhorar os resultados maternos e perinatais.

Assim, esta pesquisa pretende defender a tese que a associação de características maternas com PAM pode ter boa acurácia na determinação do risco de desenvolver pré-eclâmpsia no primeiro trimestre gestacional.



Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar a acurácia das características maternas e pressão arterial média no primeiro trimestre gestacional como preditores de pré-eclâmpsia.

2.2 Específicos

- Elaborar um algoritmo para predição de pré-eclâmpsia pré-termo na população local.
- Comparar a acurácia do modelo de predição elaborado com os sugeridos pelo NICE e ACOG.



Metodologia

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma análise secundária de dois estudos de coortes prospectivas desenvolvidas para testar métodos preditivos de pré-eclâmpsia (ALVES, 2012; MOURA, 2015).

A primeira coorte objetivou avaliar a combinação de fatores de risco maternos, pressão arterial média, Doppler das artérias uterinas, dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DFM) e Doppler das artérias oftálmicas para a predição de pré-eclâmpsia (ALVES, 2012). A segunda coorte teve como objetivo examinar o comportamento do Doppler da veia interlobar renal materna no primeiro trimestre de gestação combinado com fatores de risco maternos, pressão arterial média e Doppler da artéria uterina e verificar seu poder da predição de pré-eclâmpsia (PE), hipertensão gestacional (HG) e recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG) (MOURA, 2015).

Embora com objetivos distintos, ambos os estudos tinham incluídos em seus instrumentos de coleta de dados as informações sobre as características maternas através de um mesmo questionário padronizado e medidas da pressão arterial, bem como o seguimento dos casos apresentando o desfecho, dados necessários à realização desta pesquisa, favorecendo a execução da mesma.

Mais informações sobre o desenvolvimento das coortes serão descritas nos tópicos a seguir.

3.1 Tipo de estudo

De posse dos dados de duas coortes prospectivas, foi possível realizar uma análise secundária que permitiu conduzir um estudo metodológico de desenvolvimento tecnológico. No estudo metodológico, o pesquisador tem como meta a elaboração de um instrumento confiável, preciso e utilizável que possa ser empregado por outros pesquisadores e outras pessoas (POLIT; BECK; HUNGLER, 2004). As tecnologias podem ser classificadas como leve, leve-dura e dura. Todas tratam a tecnologia de forma abrangente, mediante análise de todo o processo produtivo, até o produto final. As tecnologias leves são as das relações, como

acolhimento e vínculo; as leve-duras são as dos saberes estruturados, tais como o conhecimento técnico-científico dos profissionais, e as duras são as dos recursos materiais, como rotinas e equipamentos para realização de exames e outros procedimentos (MERHY, 2005).

Caracterizado como tecnologia dura, a tecnologia desenvolvida neste estudo foi um algoritmo de predição de pré-eclâmpsia com base nas características maternas e PAM.

Nesta pesquisa, gestantes entre 11 e 14 semanas foram acompanhadas até o pós-parto tardio, tendo como desfecho a pré-eclâmpsia.

3.2 Período e local do estudo

Os dados da primeira coorte foram coletados entre agosto de 2009 e fevereiro de 2011, com duração de 18 meses, no Serviço de Medicina Materno-Fetal do Hospital Geral de Fortaleza (HGF).

Os dados da segunda coorte foram coletados no Hospital Distrital Gonzaga Mota de Messejana (HDGMM), no período de fevereiro de 2012 a julho de 2013 (17 meses), e no HGF de agosto de 2013 a janeiro de 2014 (5 meses).

Ambos os hospitais são referência para o atendimento de obstetrícia, assistindo às mulheres com gestação de baixo e alto risco.

3.3 População e amostra

A população do estudo foi constituída por gestantes encaminhadas do ambulatório de obstetrícia do HGF ou de outros serviços para realização de ultrassonografia de rotina. Foram contactados médicos e enfermeiros das Unidades Básicas de Saúde da Família vinculadas à Secretaria Municipal de Saúde disponibilizando a marcação de ultrassonografia (US) do primeiro trimestre.

Por demanda ambulatorial ou da rede básica de atenção, na data agendada, as mulheres que compareceram receberam informações sobre a pesquisa. Vale ressaltar que o recrutamento das participantes aconteceu no momento da realização de US de rotina no primeiro trimestre porque ambas as coortes testaram métodos de US na predição de pré-eclâmpsia, dados estes já publicados (ALVES, 2012; MOURA, 2015).

Como critérios de inclusão, foram considerados: gravidez única; e gestação entre 11 e 13 semanas e 6 dias. Foram excluídas as gestantes com doença renal prévia ou diagnosticada ao exame de US; malformações fetais maiores ou anormalidades cromossômicas; e fetos com medida do comprimento cabeça-nádega embrionário/fetal (CCN) maior que 84mm obtida por ultrassonografia no primeiro trimestre. Os critérios de descontinuidade foram: abortamentos (resolução da gravidez antes de 22 semanas); desistência da paciente; perda de seguimento ou dados incompletos.

Por se tratar de um desfecho primário raro (PE pré-termo), a amostra calculada é bem elevada, sendo inviável a realização de estudos dessa natureza no Brasil. Porém, um número mínimo de dez casos possibilitaria a análise estatística e a obtenção de resultados relevantes. Assim, durante o tempo de seguimento, foram incluídas 810 participantes no estudo, com 21 casos de PE pré-termo, valor suficiente para a análise.

3.4 Operacionalização e coleta de dados

As gestantes que aceitaram participar da pesquisa eram entrevistadas individualmente a partir da aplicação de um formulário (APÊNDICE C) contendo características maternas e PAM.

3.4.1. Características maternas

Foram registrados os seguintes dados: características maternas, como idade e cor da pele autorreferida (branca, negra, raça mista); dados obstétricos, como a data da última menstruação (DUM), data provável do parto (DPP), paridade (nulípara, múltípara), história de PE anterior, método de concepção (espontânea ou indução), planejamento da gravidez; antecedentes clínicos e familiares, como tabagismo, alcoolismo, uso de drogas ilícitas, história familiar de PE, doenças crônicas (hipertensão arterial, diabetes mellitus, síndrome do anticorpo antifosfolipídico, trombofilia e anemia falciforme).

Foram medidos o peso e a altura e, em seguida, calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), usando a fórmula $IMC (kg/m^2) = peso (kg) / altura^2 (m)$. As balanças antropométricas utilizadas foram calibradas por técnicos acreditados.

3.4.1.1. Cálculo da Idade Gestacional

Para cálculo da Idade Gestacional (IG), considerou-se a DUM, desde que confirmada pela medida do comprimento cabeça-nádega embrionário/fetal (CCN) obtida por ultrassonografia no primeiro trimestre. Quando a DUM era desconhecida ou houve diferença maior do que quatro dias com a data da US, optou-se pela estimativa da IG pela US.

No HDGMM, o exame ultrassonográfico foi realizado no aparelho de modelo HD-11 (*Philips Medical Systems, Andover, MA, USA*) e no HGF em aparelho modelo VOLUSON 730-PRO (*GE Healthcare Ultrasound, Milwaukee, WI, USA*).

Foi utilizada uma sonda convexa de 3,5 a 5,0 MHz e filtro de 50Hz para a realização do exame via abdominal. Com a participante deitada em posição supina e o feto na posição neutra, foi medido o CCN, tendo sido considerados adequado para inclusão no estudo os fetos com CCN entre 45 e 84mm. Os fetos menores de 45 foram agendados para realização do exame posteriormente e os maiores de 84 foram excluídos da seleção.

3.4.2 Pressão Arterial Média

A primeira coorte utilizou como instrumento para a mensuração da pressão arterial um esfigmomanômetro manual. As gestantes foram colocadas na posição sentada e, após 10 minutos de repouso, foi verificada a pressão arterial sistólica e diastólica em um dos braços. A partir dos valores obtidos como pressão arterial sistólica e diastólica, foram calculados os valores da pressão arterial média (PAM), utilizando a fórmula $[(\text{sist} + 2 \times \text{diast}) : 3]$.

A segunda coorte aferiu a pressão arterial com auxílio de um esfigmomanômetro digital validado (*3-BTO-A2, Microlife, Taipei, Taiwan*) (REINDERS *et al.*, 2005). Como método, as gestantes foram posicionadas sentadas, com as costas encostadas e as pernas descruzadas, colocando os dois braços apoiados sobre uma mesa, na altura do coração. Após cinco minutos de descanso, foram mensuradas simultaneamente a pressão sistólica e diastólica em ambos os braços. Uma segunda aferição foi realizada seguindo o mesmo método após um minuto da primeira medição, sendo considerada a média das duas medidas para PA

sistólica e diastólica. Depois de calcular a PAM direita e esquerda, a maior PAM foi considerada na análise dos dados, seguindo protocolos já validados (POON *et al.*, 2008).

3.5 Seguimento dos casos

No momento do recrutamento, foi solicitado às participantes que elas informassem a ocorrência do parto aos pesquisadores, caso contrário, considerando a data provável do parto, os pesquisadores entraram em contato por telefone e seguiram ao hospital, para obter informações detalhadas sobre o parto. Em caso de perda de contato telefônico, foi realizada busca no Sistema de Cadastro de Nascidos Vivos do Ceará (SISNAC), onde se obteve acesso ao dia e hospital de nascimento do conceito, para a busca em prontuário hospitalar. Foi considerada perda de seguimento quando não houve informações sobre a conclusão da gestação.

Todas as gestantes foram acompanhadas longitudinalmente a fim de detectar o desfecho da pesquisa, ou seja, pré-eclâmpsia.

Assim, considerou-se hipertensão na gravidez a pressão arterial sistólica de pelo menos 140mmHg e/ou pressão diastólica de, no mínimo, 90mmHg, em duas medidas diferentes, com intervalo de 4 a 6 horas entre elas (BRASIL, 2012a).

As desordens hipertensivas foram classificadas segundo os critérios da *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) (BROWN *et al.*, 2001), conforme a seguir:

- Hipertensão gestacional: aumento da pressão arterial que ocorre após a 20ª semana de gestação sem proteinúria e desaparece três meses após o parto.
- Hipertensão crônica: estado hipertensivo sem edema ou proteinúria registrado antes do início da gestação no período que precede a 20ª semana de gravidez ou além de doze semanas após o parto.
- Pré-eclâmpsia: aparecimento de hipertensão e proteinúria (300mg ou mais de proteína em urina de 24h) ou ++ na fita teste Labstix (quando não foi possível obter a proteinúria de 24h), após 20 semanas de gestação, em gestante previamente normotensa. Pode ser considerada pré-termo, quando o parto ocorre antes de 37 semanas de gestação ou termo, quando acontece com 37 semanas ou mais.

- Eclâmpsia: corresponde à pré-eclâmpsia complicada por convulsões que não podem ser atribuídas a outras causas;
- Pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica (HAC): é definida pela elevação aguda da PA, a qual se agregam proteinúria, trombocitopenia ou anormalidades da função hepática em gestantes portadoras de HAC crônica, com idade gestacional superior a 20 semanas.

3.6 Análise dos dados

Após a coleta, os dados foram compilados em um banco no Programa Excel (*Microsoft Corp. Redmond, WA, EUA*). A análise estatística deu-se através dos programas estatísticos *SPSS Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA)* versão 23, *MedCalc®* versão 12.7.0.0 e *GraphPad Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, EUA)* versão 6.01.

Inicialmente, foi realizada análise descritiva das variáveis, com cálculo das frequências absolutas e relativas, bem como média e desvio padrão a fim de obter uma caracterização da amostra, para cada grupo do desfecho. Em seguida, uma análise univariada foi feita, com determinação da média e dos intervalos interquartis para as variáveis contínuas com uso do teste t não pareado (se dois grupos) ou por *one way* ANOVA (se 3 ou mais grupos) e do teste Qui-quadrado para as variáveis nominais, considerando como significativos os de $p < 0,05$.

A variável desfecho das análises foi a ausência de PE (controle), presença de PE total (PE pré-termo + PE termo), PE pré-termo (gravidez interrompida antes de 37 semanas) e PE termo (gravidez interrompida com 37 semanas ou mais).

As variáveis independentes incluídas como fatores maternos foram: raça (branca, raça mista e negra), idade materna e IMC materno (avaliados como variáveis contínuas), tabagismo (sim/não), método de concepção (espontânea, clomifeno ou fertilização *in vitro*), nuliparidade (sim/não), hipertensão pré-existente (sim/não), mãe com pré-eclâmpsia (sim/não) e história de pré-eclâmpsia na família (sim/não).

Uma análise de regressão logística com modelo de seleção *stepwise* foi realizada para a determinação das características maternas que apresentam contribuição significativa em explicar um risco *a priori* para os desfechos (pré-

eclâmpsia pré-termo, pré-eclâmpsia total e pré-eclâmpsia termo). Nesse modelo, inicia-se com nenhuma variável e vai-se adicionando e testando cada variável e incluindo-a caso seja estatisticamente significativa. O risco *a priori* foi calculado utilizando as características maternas (CM) e PAM para os três grupos (PE total, PE pré-termo e PE termo) e comparados da seguinte maneira: apenas CM e a associação CM+PAM.

Para elaboração de um modelo preditivo para esta população, baseou-se nos critérios da *Fetal Medicine Foundation* (FMF), que considera como alto risco para PE a presença de um desses fatores: raça negra, idade materna maior do que 30 anos, IMC elevado, história prévia de PE, concepção por fertilização *in vitro* e história clínica de hipertensão, diabetes mellitus, lúpus ou síndrome antifosfolipídica (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Dois outros *guidelines* (NICE e ACOG) foram aplicados nesta população classificando as participantes em alto risco e baixo risco para PE conforme os critérios pré-estabelecidos, e tiveram seus desempenhos comparados ao novo algoritmo.

De acordo com o *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), considerou-se com alto risco de desenvolver PE as participantes que tiveram algum fator de risco alto (doença hipertensiva na gestação anterior, hipertensão crônica, insuficiência renal crônica, diabetes mellitus ou doença autoimune), ou quaisquer dois fatores de risco moderados (nuliparidade, idade ≥ 40 anos, IMC ≥ 35 kg/m², intervalo interpartal > 10 anos ou história familiar de PE) (*National Collaborating Centre for Women's and Children's Health*, 2010).

Segundo o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), classificou-se como alto risco para PE aquelas que apresentaram pelo menos um dos seguintes fatores de risco: nuliparidade, idade > 40 anos, IMC ≥ 30 kg/m², a concepção por fertilização *in vitro*, história de gravidez anterior com PE, história familiar de PE, hipertensão crônica, doença renal crônica, diabetes mellitus e lúpus ou trombofilia (ACOG, 2015).

Para a PAM, foi aplicada a área sob a curva ROC e calculada a taxa de detecção e *cut-off* para as taxas de falso positivo de 5%, 10% e 20%. Não foi calculado ponto de corte para a PAM, tendo o seu valor sido utilizado no cálculo do risco usando as fórmulas.

Para comparar a acurácia dos métodos de mensuração da pressão arterial

média na predição de pré-eclâmpsia, foi determinada a área sob a curva ROC da PAM por esfigmomanômetro automático e manual, bem como sua sensibilidade e especificidade.

Uma avaliação da precisão preditiva dos testes foi realizada utilizando a área sob a curva ROC (AUC) e as taxas de detecção para uma taxa de falso positivo de 5%, 10% e 20%, considerando as associações de testes (apenas características maternas, apenas PAM e características maternas + PAM) de acordo com os diferentes desfechos.

A acurácia das características maternas e PAM foram avaliadas também através do cálculo da sensibilidade e especificidade como preditores de PE, bem como o valor preditivo positivo e negativo. Foi calculado o número necessário a tratar (ou diagnosticar), como uma medida de associação de maior significância clínica, para expressar quantos pacientes necessitam ser identificados através das CM e PAM como preditores de PE em um dado período de tempo para se prevenir a PE pré-termo.

Os dados foram apresentados em tabelas e figuras ilustrando as curvas ROC.

3.7 Aspectos éticos

Os estudos obtiveram aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa para a realização da coleta de dados (ANEXO A). Vale ressaltar que os autores envolvidos nos dois estudos de coorte que originaram este estudo estão cientes dos objetivos desta pesquisa e autorizaram o uso dos dados.

Foram e permanecerão sendo respeitados todos os preceitos legais preconizados pela Resolução Nº 196/96 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e preceitos internacionais de Helsinki, sobre pesquisas envolvendo seres humanos.

Todas as participantes foram esclarecidas quanto aos objetivos da pesquisa e tiveram garantido seu direito de desistir a qualquer momento sem nenhum ônus. As que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). As entrevistas ocorreram em local reservado, a fim de assegurar o sigilo das informações e a privacidade da gestante.

Durante a coleta de dados, as gestantes que necessitaram de assistência em saúde foram encaminhadas aos serviços de referência do município de Fortaleza-CE.



Resultados

4 RESULTADOS

Durante o tempo de seguimento, foram incluídas 810 participantes no estudo.

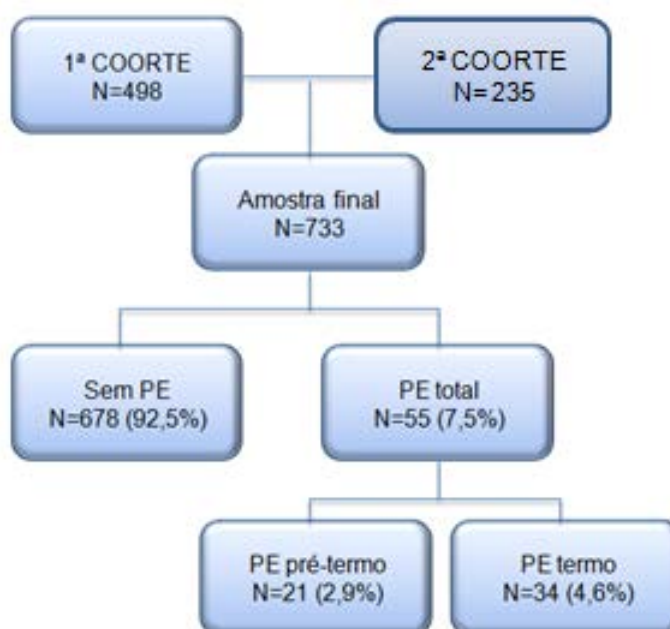
Na primeira coorte, foram incluídas 550 pacientes, com perda de seguimento de 44 casos. Das 506 restantes, foram eliminadas seis por abortamento e dois após a análise estatística, por ser *outlier* no gráfico de resíduos, o que traria problemas de mau ajustamento, resultando em 498 gestantes (perda amostral de 9,5%).

Na segunda coorte, eram 260 participantes inicialmente. Houve exclusão por perda de seguimento em 15 casos, sete por dados incompletos, três por abortamentos, totalizando 235 casos (perda amostral de 9,7%).

Portanto, a amostra final deste estudo foi constituída por 733 participantes das duas coortes e acompanhadas prospectivamente até o desfecho da gravidez. Destas, 55 desenvolveram pré-eclâmpsia, sendo 21 consideradas PE pré-termo (parto com <37 semanas) e 34 PE termo (parto com > ou = 37 semanas) (O'GORMAN, 2016).

Uma apresentação da distribuição das participantes nas coortes iniciais e sua respectiva alocação nos grupos segundo o desfecho gestacional está apresentada na Figura 3.

FIGURA 3 – Distribuição das participantes segundo o desfecho gestacional. Fortaleza-CE, 2016.



Para uma comparação entre as participantes de cada coorte, a Tabela 1

apresenta a descrição de todas estas variáveis clínicas, obstétricas, IMC e PAM por coorte.

TABELA 1 – Dados clínicos e obstétricos das participantes segundo a coorte. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Variáveis	1ª coorte (N=498)	2ª coorte (N=235)	p valor
Clínicas			
Idade	26,2 (DP 6,7)	25,9 (DP 6,7)	0,59*
Cor da pele			
Branca	116 (23%)	18 (8%)	<0,001
Mista	368 (74%)	211 (90%)	
Negra	14 (3%)	6 (2%)	
Tabagismo	29 (6%)	13 (6%)	1,00
Hipertensão	22 (4%)	11 (5%)	0,85
Diabetes Mellitus	15 (3%)	3 (1%)	0,20
Obstétricas			
IG parto	38,6 (DP 2,3)	38,8 (DP 2,0)	0,25*
Nuliparidade	244 (49%)	116 (49%)	0,49
História familiar PE	80 (16%)	18 (8%)	0,002
PE anterior	27 (5%)	18 (8%)	0,25
Peso do RN	3220,7 (DP 588,3)	3338,8 (DP 571,8)	0,01*
Pré-eclâmpsia (PE)			
Sem PE	31 (6%)	24 (10%)	0,07
PE pré-termo	12 (2%)	6 (3%)	1,00
PE termo	19 (4%)	13 (6%)	0,33
IMC	25,2 (DP 4,9)	25,8 (DP 4,5)	0,13*
PAM	80,0 (DP 11,1)	83,4 (DP 9,0)	0,00*

Os valores foram expressos como média (Desvio Padrão - DP) ou número de casos (proporção (%)).
*Nível de significância obtido pelo Teste t não-pareado.

4.1 Características maternas

Foram consideradas características maternas os dados da história clínica e obstétrica, além do Índice de Massa Corporal (IMC) obtido através do cálculo usando altura e peso das participantes.

As participantes tinham 26,1 anos em média (IC95% 25,6 - 26,6), com idade mínima de 13 anos e máxima de 45 anos. Na tentativa de caracterizar a etnia, 556 pacientes (79,0%; IC95% 75,7 - 81,9) tinham cor de pele mista, 128 (18,2%; IC95% 15,4 - 21,3) como branca e 20 (2,8%; IC95% 1,8 - 4,4) como negra. O tabagismo estava presente em 42 (5,7%; IC95% 4,2 - 7,7) delas, 33 (4,5%; IC95% 3,2 - 6,3) eram hipertensas crônicas e 18 (2,5%; IC95% 1,5 - 3,9) tinham diagnóstico de

diabetes mellitus (DM) prévio. Todas as pacientes engravidaram espontaneamente sem auxílio de técnicas de reprodução assistida e desconheciam história de doenças reumatológicas, tais como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), trombofilias ou síndrome antifosfolipídica.

Em relação aos dados obstétricos, 360 (44,1%; IC95% 45,4 – 52,8) das gestantes eram nulíparas, 45 (6,2%; IC95% 4,6 – 8,2) referiram história de PE em gestação anterior e 98 (13,4%; IC95% 11,0 – 16,1) história de PE na família (mãe ou irmã). A idade gestacional no parto variou de 24 a 42 semanas, com média de 38,6 semanas (IC95% 38,5 - 38,8). O peso ao nascer médio foi de 3.258,5g (IC95% 3.216,1 – 3.301,0), com mínimo de 470g e máximo de 5.130g. O IMC médio foi de 25,4 kg/m² (IC95% 25,0 – 25,7). A Tabela 2 apresenta a descrição de todas estas variáveis por grupo de desfecho das participantes.

TABELA 2 – Dados clínicos e obstétricos das participantes segundo o grupo de desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Variáveis	Sem PE (N=678)	PE pré-termo (N=21)	PE termo (N=34)	p valor*
Clínicas				
Idade	26,0 (25,5-26,6)	29,9 (27,4-32,4)	25,4 (23,2-27,7)	0,03
Cor da pele				
Branca	127 (19%)	2 (10%)	5 (15%)	0,46
Mista	531 (78%)	19 (90%)	29 (85%)	
Negra	20 (3%)	-	-	
Tabagismo	41 (6%)	-	1 (3%)	0,41
Hipertensão	27 (4%)	5 (24%)	1 (3%)	0,002
Diabetes Mellitus	17 (3%)	1 (5%)	-	0,66
Obstétricas				
IG parto	38,8 (38,7-39,0)	32,3 (30,7-34,0)	38,6 (38,3-39,0)	<0,001
Nuliparidade	330 (49%)	9 (43%)	21 (62%)	0,004
História familiar PE	80 (12%)	6 (29%)	12 (35%)	<0,001
PE anterior	37 (5%)	6 (29%)	2 (6%)	<0,001
Peso do RN	3298,0 (3259,3-3336,7)	2019,8 (1478,3-2561,4)	3236,2 (3036,7-3435,7)	<0,001
IMC	25,2 (24,8-25,5)	28,7 (26,5-30,9)	28,1 (26,4-29,7)	<0,001

Os valores foram expressos como média (IC95%) ou número de casos (proporção (%)).

*Nível de significância obtido pelo Teste de Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Qui-quadrado para as categóricas.

Observa-se que os grupos tiveram características bem semelhantes. Nas variáveis clínicas, ressalta-se que entre as que desenvolveram PE pré-termo a

proporção de história de hipertensão e diabetes foram maiores, com significância estatística para hipertensão. Quanto às obstétricas, a nuliparidade e história familiar de PE predominaram entre as que tiveram PE termo, enquanto que a PE anterior foi mais frequente entre as que desenvolveram PE pré-termo, todos com forte significância estatística.

4.2 Pressão Arterial Média (PAM)

A PAM das participantes variou de 53 a 127mmHg, com média de 81,1mmHg (DP \pm 10,6). A Tabela 3 mostra as médias da PAM e seus respectivos intervalos de confiança (95%) por grupo do desfecho.

TABELA 3 – Pressão Arterial Média das participantes segundo o grupo de desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

DESFECHO	PAM		p valor
	Média	IC95%	
Sem PE (N=678)	80,5	79,7-81,2	<0,001
PE termo (N=34)	85,8	82,5-89,1	
PE pré-termo (N=21)	93,9	89,2-98,6	

PAM = pressão arterial média

4.2.1 Comparação entre os métodos de mensuração da PAM

Para comparar a acurácia dos métodos de mensuração da pressão arterial com equipamento automático e manual, foi calculada a área sob a curva ROC e seus respectivos valores de sensibilidade e especificidade para cada grupo desfecho (PE total, PE pré-termo e PE termo), apresentada na Tabela 4.

Vale ressaltar que, na primeira coorte foi utilizado apenas o esfigmomanômetro manual (N=498) e na segunda, apenas o automático (N=235).

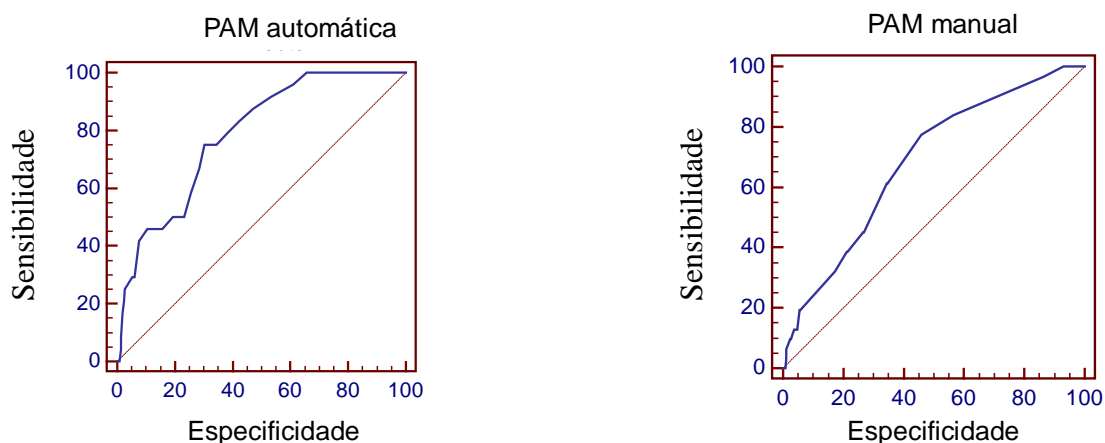
TABELA 4 – Área sob a curva ROC, sensibilidade e especificidade da PAM automática e PAM manual para cada grupo desfecho. Fortaleza-CE, 2016.

Desfecho	PAM	PAM automático				PAM manual			
		AUC	IC95%	S(%)	E(%)	AUC	IC95%	S(%)	E(%)
PE total		0,785	0,727-0,835	75,0	69,7	0,682	0,639-0,723	77,4	54,0
PE pré-termo		0,818	0,763-0,866	100,0	54,6	0,797	0,759-0,832	91,7	65,2
PE termo		0,705	0,642-0,762	76,9	67,6	0,599	0,555-0,643	68,4	52,8

AUC = área sob a curva ROC; PAM = pressão arterial média; S = sensibilidade; E = especificidade

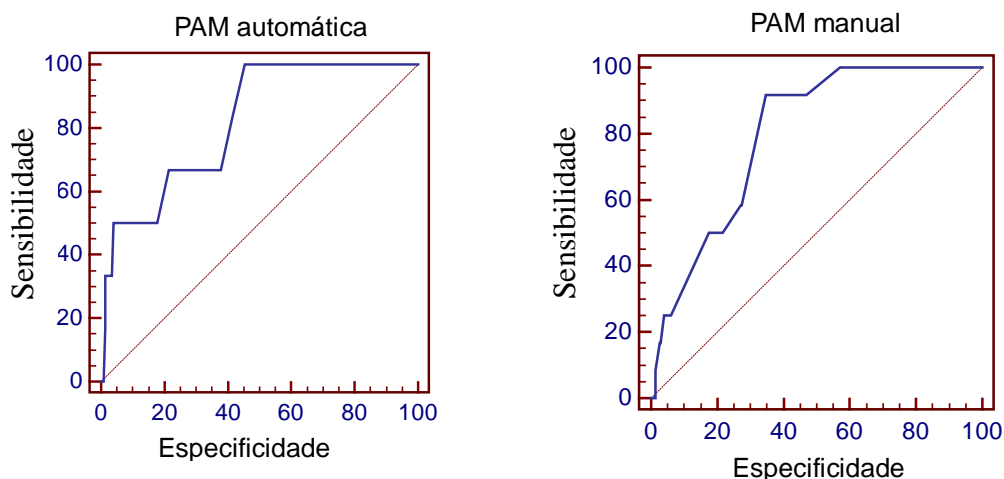
As Figuras 4, 5 e 6 mostram a representação gráfica das áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para cada grupo desfecho (PE total, PE pré-termo e PE termo, respectivamente).

FIGURA 4 – Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE total. Fortaleza-CE, 2016.



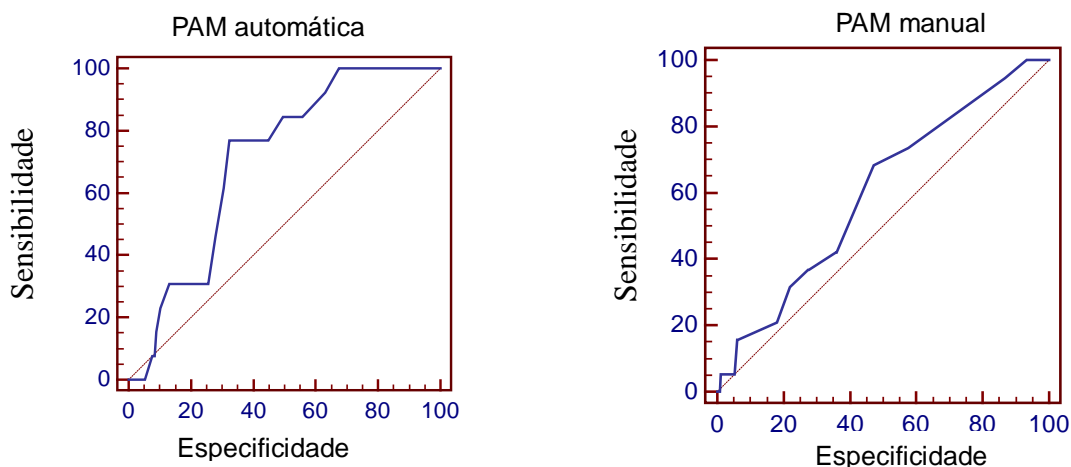
Legenda: PAM= pressão arterial média.

FIGURA 5 – Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: PAM= pressão arterial média.

FIGURA 6 – Comparação das Áreas sob a curva ROC da PAM automática e manual para PE termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: PAM= pressão arterial média.

O método de verificação da PAM por esfigmomanômetro automático mostrou boa precisão preditiva para todos os desfechos, enquanto que, para o método de mensuração de PAM manual, apesar de valores de áreas sob a curva ROC aproximados, verificou-se precisão preditiva considerável apenas para PE pré-termo ($p=0,001$). No entanto, é este o grupo desfecho de maior relevância clínica.

4.3 Modelo preditivo de PE por regressão logística multivariada

Por análise de regressão logística *stepwise*, observou-se que algumas variáveis como PE anterior, história familiar de PE, IMC e PAM se mostraram úteis como parâmetros preditivos e foram considerados no cálculo do risco.

4.3.1 PE total

Para o cálculo do risco *a priori* (RP) do grupo PE total, foram utilizados os parâmetros história familiar de PE, PE anterior, IMC e PAM. As fórmulas utilizadas foram:

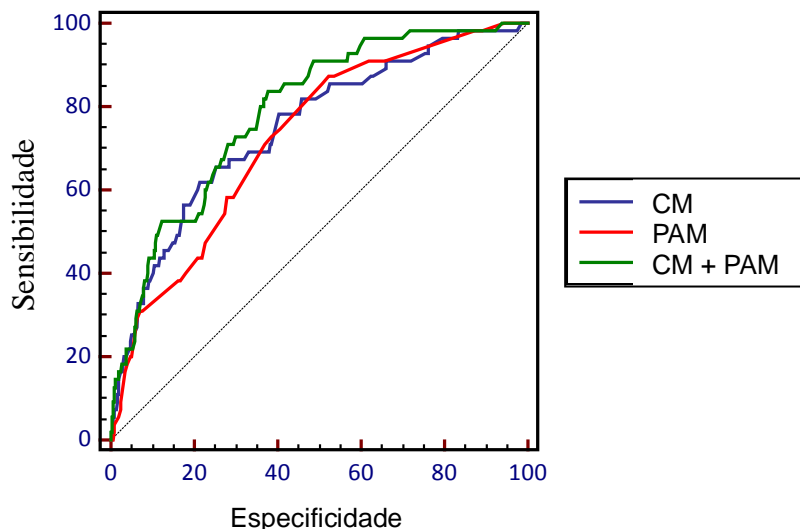
$$CM = -0,189 + 0,011 * IMC + 0,127(\text{se familiar com PE}) - 0,062(\text{sem PE anterior})$$

$$CM + PAM = -0,426 + 0,004 * PAM + 0,129(\text{se familiar com PE}) - 0,059(\text{sem PE anterior}) + 0,006 * IMC$$

A área sob a curva ROC (AUC) para CM foi de 0,747 (IC95% 0,714-0,778), para PAM foi 0,724 (IC95% 0,690-0,756) e para CM+PAM foi 0,787 (IC95% 0,756-0,816). Esta última fórmula teve uma precisão preditiva considerável (área sob a curva ROC > 0.75).

A Figura 7 apresenta a representação gráfica da área sob a curva ROC para os testes preditores CM, PAM e CM+PAM para o grupo PE total.

FIGURA 7 – Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE total. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: CM= características maternas; PAM= pressão arterial média.

4.3.2 PE pré-termo

Para o cálculo do RP do grupo PE pré-termo foram utilizados os parâmetros hipertensão crônica, PE anterior e IMC. As fórmulas utilizadas foram:

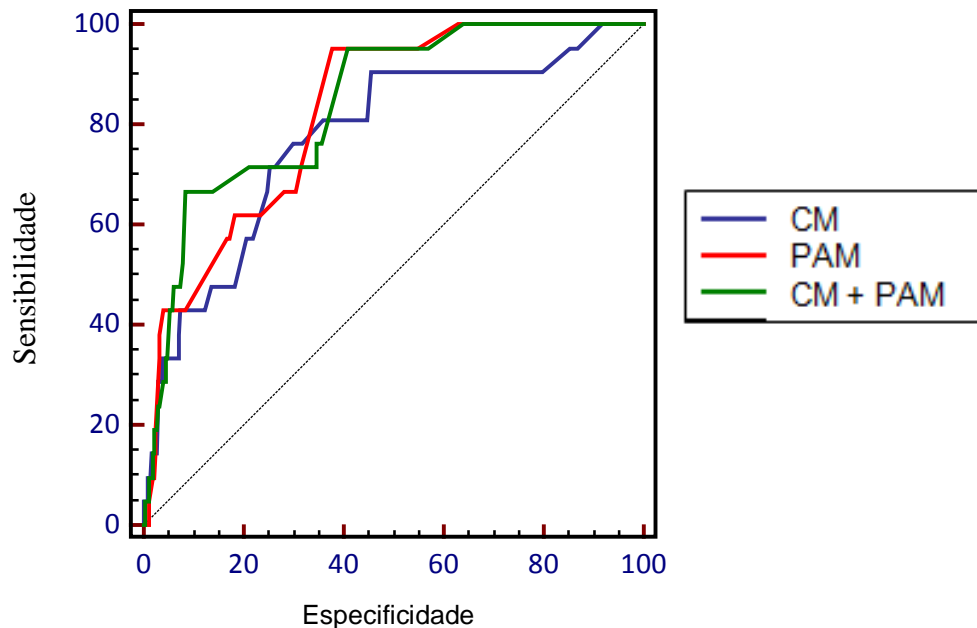
$$CM = -0,051 + 0,109(\text{se hipertensão crônica}) + 0,083(\text{se PE anterior}) + 0,003 * IMC$$

$$CM + PAM = -0,197 + 0,003 * PAM + 0,084(\text{se hipertensão crônica}) + 0,073(\text{se PE anterior})$$

A área sob a curva ROC (AUC) para CM foi de 0,773 (IC95% 0,741-0,803), para PAM foi 0,825 (IC95% 0,795-0,852) e para CM+PAM foi 0,842 (IC95% 0,814-0,868). As fórmulas para PAM e CM+PAM tiveram uma precisão preditiva considerável.

A Figura 8 apresenta a representação gráfica da área sob a curva ROC para os testes preditores CM, PAM e CM+PAM para o grupo PE pré-termo.

FIGURA 8 – Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda:CM= características maternas; PAM= pressão arterial média.

4.3.3 PE termo

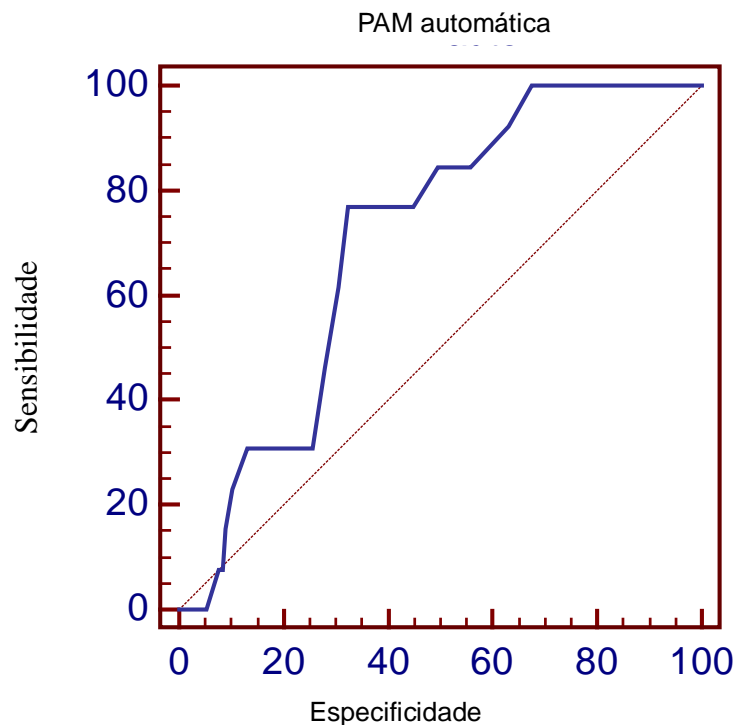
Para o cálculo do RP do grupo PE termo foram utilizados os parâmetros história familiar PE e nuliparidade e IMC. A PAM não colaborou significativamente no cálculo do risco. A fórmula utilizada foi:

$$CM = -0,161 + 0,093(\text{se familiar PE}) + 0,007 * IMC + 0,049(\text{se nulípara})$$

A área sob a curva ROC (AUC) para CM foi de 0,754 (IC95% 0,721-0,785).

A Figura 9 traz a representação gráfica da área sob a curva ROC para o teste preditor CM para o grupo PE termo.

FIGURA 9 – Curva ROC para testes preditores considerando o desfecho PE termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: CM= características maternas; PAM= pressão arterial média.

4.3.4 Comparação da acurácia dos modelos de predição

A Tabela 5 mostra uma comparação entre a acurácia dos modelos de predição realizada considerando os valores da área sob a curva ROC para cada grupo do desfecho.

TABELA 5 – Área sob a curva ROC de CM, PAM e CM + PAM para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Desfecho	PE total		PE pré-termo		PE termo	
	AUC	IC95%	AUC	IC95%	AUC	IC95%
CM	0,747	0,714 a 0,778	0,773	0,741 a 0,803	0,754	0,721 a 0,785
PAM	0,724	0,690 a 0,756	0,825	0,795 a 0,852	-	-
CM + PAM	0,787	0,756 a 0,816	0,842	0,814 a 0,868	-	-

AUC = área sob a curva ROC; CM – características maternas; PAM = pressão arterial média

Foi avaliado o desempenho do modelo isolado (apenas CM e apenas PAM) e combinado (CM+PAM) para cada um dos grupos do desfecho pelo cálculo da taxa de detecção (TD), considerando uma taxa de falso-positivo (TFP) de 5%, 10% e 20%, como apresentado na Tabela 6.

TABELA 6 – Taxas de detecção de CM, PAM e CM + PAM para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Modelos	TFP	PE total			PE pré-termo			PE termo		
		5%	10%	20%	5%	10%	20%	5%	10%	20%
CM	26%	38%	56%	33%	43%	48%	24%	44%	53%	
PAM	20%	31%	40%	43%	43%	62%	-	-	-	
CM+PAM	22%	44%	53%	43%	67%	71%	-	-	-	

AUC = área sob a curva ROC; CM – características maternas; PAM = pressão arterial média

Com os dados apresentados, observou-se que o melhor modelo preditivo elaborado para a população estudada é o que inclui características maternas e mensuração da PAM, com taxa de detecção de 67% dos casos de PE pré-termo (TFP 10%) e AUC de 0,842.

Na Tabela 7 está apresentada a distribuição das participantes segundo o risco para PE pelo modelo preditivo CM+PAM e a ocorrência de PE pré-termo, considerando um *cut-off* > 0,099.

TABELA 7 – Distribuição das participantes segundo o risco para PE pelo modelo preditivo CM+PAM e a ocorrência de PE pré-termo. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Risco para PE	PE pré-termo		Total
	Sim	Não	
Alto	14	70	84
Baixo	07	642	649
Total	21	712	733

Desse modo, considerando os valores verdadeiro positivo (14), verdadeiro negativo (642), falso positivo (70) e falso negativo (7) para PE pré-termo neste modelo preditivo, obteve-se um valor preditivo positivo de 17% ($14/(14+84)$) e valor preditivo negativo de 99% ($642/(642+7)$).

Os resultados revelam que a probabilidade de uma gestante classificada como baixo risco de PE pré-termo desenvolver a doença é remota, já que a chance de a doença não ocorra é de 99%.

O número necessário para tratar é de 12 ($(70+14)/7$).

4.4 Aplicação dos *guidelines* ACOG e NICE

Para avaliar a eficácia do modelo preditivo elaborado, optou-se por aplicar outros dois algoritmos existentes (ACOG e NICE) na população em estudo e comparar os resultados obtidos. Assim, estas participantes foram classificadas em alto risco ou baixo risco para PE conforme os critérios estabelecidos pelos referidos algoritmos, já descritos na metodologia.

A Tabela 8 descreve a classificação das participantes em alto e baixo risco para PE em cada algoritmo e a concordância entre eles.

TABELA 8 – Classificação das participantes segundo o risco de PE para os algoritmos NICE e ACOG. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

Risco para PE		ACOG		
		Alto	Baixo	Total
NICE	Alto	123	02	125
	Baixo	417	191	608
	Total	540	193	733

Observa-se uma discrepância relevante entre as classificações considerando a mesma população quanto ao risco de desenvolver PE, concordando em menos da metade dos casos (42,8%), com kappa de 0,13.

A Tabela 9 apresenta uma comparação entre a acurácia dos modelos de predição (ACOG, NICE), realizada considerando os valores da área sob a curva ROC para cada grupo do desfecho.

TABELA 9 – Área sob a curva ROC pelo algoritmo ACOG e NICE para cada grupo desfecho. N=733. Fortaleza-CE, 2016.

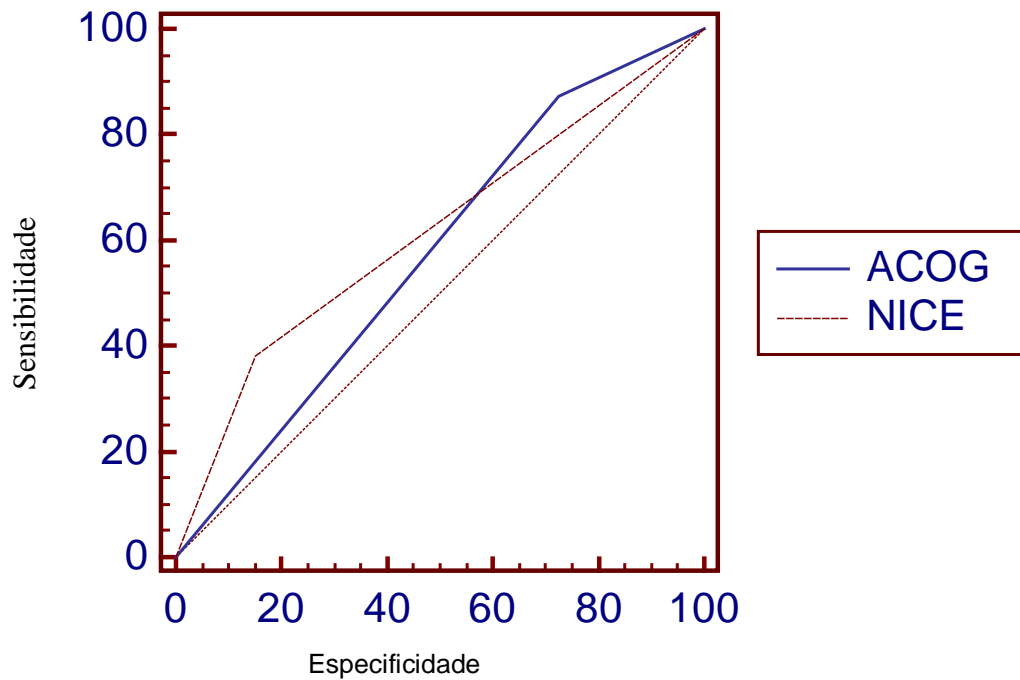
Desfecho	ACOG				NICE			
	AUC	IC95%	S(%)	E(%)	AUC	IC95%	S(%)	E(%)
PE total	0,574	0,537-0,610	87,3	27,4	0,614	0,578-0,650	38,2	84,7
PE pré-termo	0,562	0,525-0,598	85,7	26,7	0,657	0,622-0,692	47,6	83,8
PE termo	0,572	0,536-0,608	87,5	27,0	0,574	0,538-0,610	31,2	83,6

AUC = área sob a curva ROC; ACOG=*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*; NICE=*National Institute of Clinical Excellence*

Os resultados apontam valores pequenos de área sob a curva ROC, o que compromete a acurácia desses modelos de predição de PE para esta população. O algoritmo ACOG apresenta melhor sensibilidade, enquanto que o NICE maior especificidade.

As Figuras 10, 11 e 12 mostram a comparação da acurácia dos modelos preditivos de PE NICE e ACOG para cada grupo desfecho (PE total, PE pré-termo e PE termo, respectivamente).

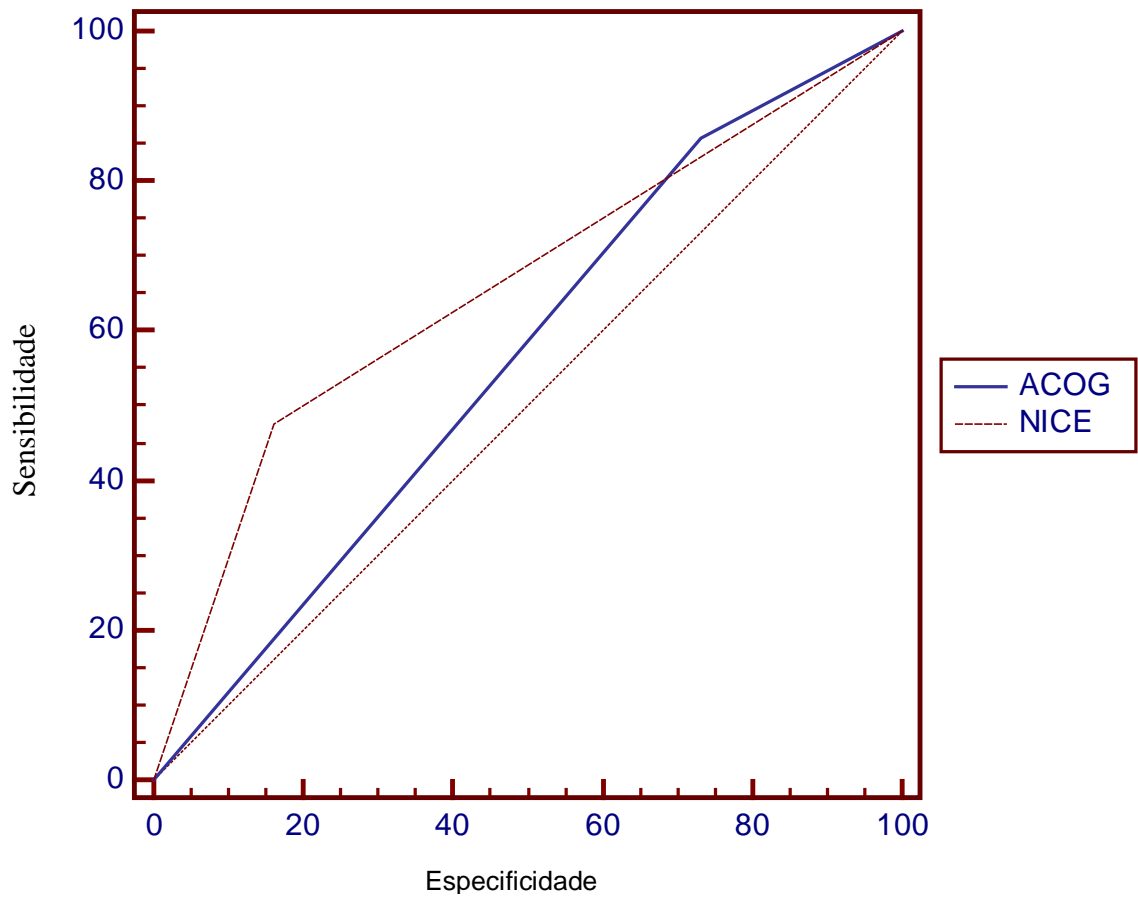
FIGURA 10 – Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE total. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: ACOG=*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*; NICE=*National Institute of Clinical Excellence*.

A diferença entre as AUC foi de 0,0407 (IC95% -0,0286 – 0,110), sem significância estatística ($p = 0,2498$).

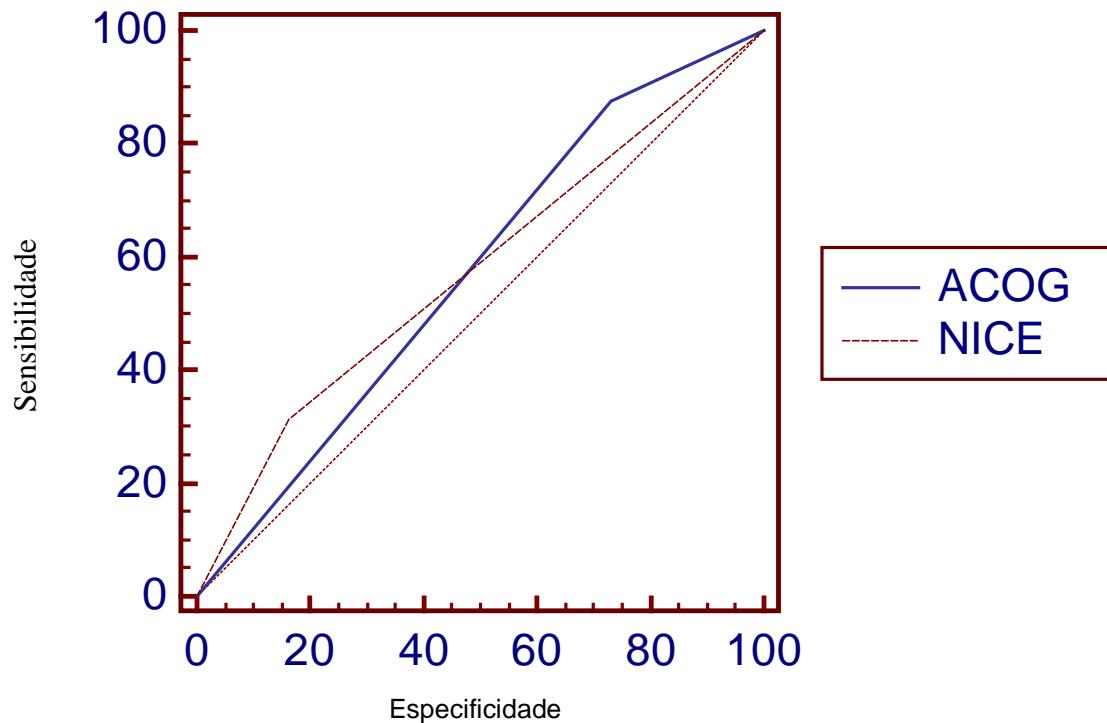
FIGURA 11 – Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: ACOG=*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*; NICE= *National Institute of Clinical Excellence*.

A diferença entre as AUC foi de 0,0953 (IC95% -0,0127 – 0,203), sem significância estatística ($p = 0,0836$).

FIGURA 12 – Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE e ACOG para PE termo. Fortaleza-CE, 2016.



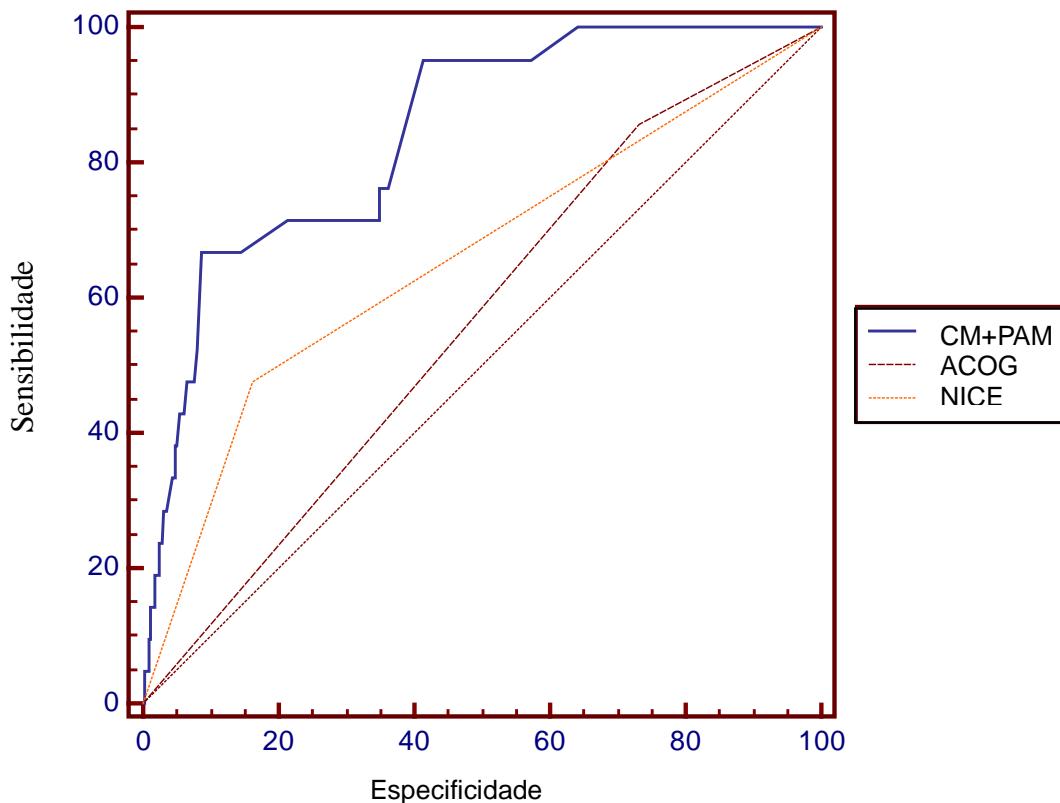
Legenda: ACOG=*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*; NICE=*National Institute of Clinical Excellence*; Sensitivity = Sensibilidade; 100-Specificity = 100-especificidade.

A diferença entre as AUC foi de 0,00192 (IC95% -0,0874 – 0,0912), sem significância estatística ($p = 0,9664$).

4.4.1 Comparação entre os algoritmos ACOG, NICE e CM+PAM

O melhor modelo preditivo elaborado para a população em estudo foi comparado aos demais algoritmos (ACOG e NICE) para avaliar sua acurácia, apresentada na Figura 13. Considerou-se o grupo desfecho PE pré-termo por sua maior relevância clínica e resultados estatísticos melhores.

FIGURA 13 – Comparação das curvas ROC dos algoritmos NICE, ACOG, CM+PAM para PE pré-termo. Fortaleza-CE, 2016.



Legenda: ACOG=*The American Congress of Obstetricians and Gynecologists*; NICE= *National Institute of Clinical Excellence*; PAM = pressão arterial média; CM = características maternas.

Na comparação entre os algoritmos CM+PAM e ACOG, a diferença entre as AUC foi de 0,280 (IC95% 0,173 – 0,387), com forte significância estatística ($p < 0,0001$). Para os algoritmos CM+PAM e NICE, a diferença entre as AUC foi de 0,185 (IC95% 0,0882 – 0,281), também com significância estatística ($p = 0,0002$).

Os resultados apontam para um desempenho consideravelmente melhor do algoritmo CM+PAM na população estudada.



Discussão

5 DISCUSSÃO

A prevalência de PE neste estudo (7,5%) foi mais elevada do que a apontada na literatura recente, com valores variando de 1,8% a 4,4% (GIGUÈRE *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2016; SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013; O'GORMAN *et al.*, 2016; GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016; SKASTAD *et al.*, 2015). O mesmo ocorreu com a PE pré-termo (prevalência de 2,9%), comparado a taxas de outros estudos que foram de 0,6% a 0,9% (GIGUÈRE *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2016; SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013; O'GORMAN *et al.*, 2016; SKASTAD *et al.*, 2015).

Entre os pontos fortes desta pesquisa, a elevada prevalência de PE, principalmente PE pré-termo, neste estudo em relação ao que a literatura apresenta, favoreceu os resultados obtidos. Este fato deve estar relacionado ao perfil populacional brasileiro de baixa renda, singularmente o nordestino, no qual os desfechos gestacionais tendem a ser piores. As pesquisas apontadas foram realizadas em populações de países desenvolvidos. Isto também embasa a argumentação da necessidade de realização desta pesquisa, com a elaboração de um algoritmo específico para as particularidades desta população.

Revisão sistemática que incluiu 29 estudos verificou que nenhum deles desenvolveu modelo de predição de pré-eclâmpsia em populações de baixa renda, sugerindo que novas pesquisas sejam realizadas, focando o desenvolvimento e validação de uma ferramenta de avaliação de risco para PE ideal para ser usada em uma ampla variedade de populações, inclusive em países de baixa renda, onde os resultados da PE são piores e não há disponibilidade de testes especializados (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

O perfil populacional influencia claramente na prevalência de PE e na eficácia dos seus modelos de predição, havendo, portanto, necessidade de validação deles em populações diferentes, ou mesmo elaboração de um novo modelo com ajuste apropriado às características clínicas e obstétricas peculiares destas gestantes (AKOLEKAR *et al.*, 2013; LEUNG *et al.*, 2014).

Como a amostra desta pesquisa foi obtida a partir de duas coortes consecutivas, optou-se por iniciar fazendo um comparativo entre as participantes delas, a fim de atestar a homogeneidade da casuística, conforme se percebe nos dados apresentados. Observou-se diferença significativa apenas com relação à cor da pele, história familiar de PE, peso do recém-nascido e PAM.

Apesar de predominar a cor da pele mista em ambas as coortes, houve prevalência maior na segunda coorte. Isto pode estar atrelado ao fato desta ter tido como método de obtenção desta variável a autorreferência da mulher, que tende a se colocar como pele mista quando na dúvida de sua etnia. O mesmo não ocorreu na primeira coorte, que usou a avaliação do pesquisador para conseguir esta informação.

A diferença entre a PAM das duas coortes justifica-se pelo uso de métodos distintos de mensuração da pressão arterial média, em que a primeira fez uso do aparelho manual, enquanto que a segunda utilizou o automático. Uma comparação da acurácia dos dois métodos será descrita mais a diante.

Clinicamente, as participantes desta pesquisa eram, em sua maioria jovens (média de 26,1 anos), equivalente ao perfil de características maternas de outros estudos, que apresentaram médias de idade de 29,3 (GIGUÈRE *et al.*, 2015) e 29,5 anos (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT *et al.*, 2016). A idade materna avançada (>30 anos) tem sido apontada como fator de risco para o desenvolvimento de PE (AKOLEKAR *et al.*, 2013; POON *et al.*, 2010a). Idade materna >35 anos apresenta risco relativo (RR) não ajustado agrupado de 1,2 (IC 95% 1,1-1,3) para o desenvolvimento de PE (BARTSCH *et al.*, 2016) e *Odds Ratio* (OR) de 1,12 (IC95% 0,34-3,72) para australianas (PARK *et al.*, 2013) e 1,13 (IC95% 0,83-1,54) para inglesas (AKOLEKAR *et al.*, 2013); e pode chegar a um RR 1,5 (IC 95% 1,2-2,0) se a idade for superior a 40 anos (BARTSCH *et al.*, 2016), OR de 2,02 (IC95% 0,26-15,49) para australianas (PARK *et al.*, 2013) e 1,83 (IC95% 1,17-2,88) para inglesas (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Analisando as participantes por grupos (Sem PE, PE pré-termo e PE termo), observa-se uma sutil elevação da idade no grupo PE pré-termo ($p=0,03$), aproximando-se de 30 anos, idade a partir da qual já se considera fator de risco para PE por alguns estudos (AKOLEKAR *et al.*, 2013; POON *et al.*, 2010a). Pesquisas têm apontado perfil semelhante de média de idade entre os grupos (O'GORMAN *et al.*, 2016; GIGUÈRE *et al.*, 2015; WRIGHT *et al.*, 2016).

A grande maioria das participantes era de raça mista (79,0%). Este perfil epidemiológico é bem particular de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, diferente das gestantes abordadas em outras pesquisas sobre predição de PE, como em pesquisa recente realizada no Canadá, onde 95% das mulheres eram brancas de origem europeia (GIGUÈRE *et al.*, 2015). Em estudo que

comparou características maternas das populações australiana e inglesa não houve inclusão de nenhuma gestante de raça mista (denominada como *mixed ethnicity*) e encontrou que a etnia leste asiática confere um aumento do risco de PE precoce na população australiana (OR 1,86; IC95% 0,56-6,19), diferente do que acontece na população norte-americana, na qual tem efeito protetor (LEUNG *et al.*, 2014). A etnia afrocaribenha e afroamericana são apresentadas como fatores de risco para PE precoce em outras pesquisas (POON *et al.*, 2010a; LISONKOVA; JOSEPH, 2013).

Poucas referiram tabagismo (5,7%). Embora o tabagismo influencie significativamente na aquisição de doenças hipertensivas, tem sido considerado fator protetor em alguns estudos. Pesquisa observou baixa prevalência de tabagismo nas mulheres que desenvolveram PE em comparação com as não afetadas (AKOLEKAR *et al.*, 2013), o mesmo ocorreu nesta pesquisa, na qual apenas uma das fumantes desenvolveu PE. O papel protetor do cigarro é mais facilmente explicado através dos efeitos biológicos do monóxido de carbono produzido durante a queima do fumo. O monóxido de carbono pode atuar inibindo a produção placentária de proteínas anti-angiogênicas, tais como sFlt1, e a apoptose e necrose da placenta. No entanto, mais pesquisas são necessárias para compreender melhor os mecanismos moleculares do efeito protetor vascular mediado por monóxido de carbono, inclusive considerando a influência da quantidade, frequência e duração do uso do cigarro na gestação (KARUMANCHI; LEVINE, 2010).

Na população estudada, houve poucos relatos de hipertensão arterial crônica (HAC) (4,5%) e diabetes mellitus (DM) (2,5%) prévias, corroborando com outra pesquisa em que os valores foram 6,4% para HAC e 3,5% para DM (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016); e taxas ainda menores foram encontradas, com 1,3% de mulheres com história de HAC (PARK *et al.*, 2013). Ambas as doenças são claramente consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de PE (ACOG, 2015; BARTSCH *et al.*, 2016; LISONKOVA; JOSEPH, 2013; AKOLEKAR *et al.*, 2013), com OR de 19,89 (IC95% 4,17-94,93) para PE precoce (LEUNG *et al.*, 2014), RR de 5,1 (IC95% 4,0-6,5) e taxa agrupada (*pooled rate*) de 16,0% (16% das mulheres com este fator de risco podem desenvolver PE) para HAC e RR de 3,7 (IC95% 3,1-4,3) e taxa agrupada de 11,0% para DM (BARTSCH *et al.*, 2016).

A prevalência de HAC e DM prévias foram maiores no grupo de PE pré-termo, com significância estatística para HAC ($p=0,002$). O mesmo foi relatado em outras

pesquisas (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013; O'GORMAN *et al.*, 2016; WRIGHT *et al.*, 2016; GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016).

As participantes do estudo não haviam realizado reprodução assistida e desconheciam Lúpus Eritematoso ou Síndrome antifosfolipídica, contudo todos são considerados fatores de risco para PE (AKOLEKAR *et al.*, 2013). A síndrome antifosfolipídica tem a maior taxa agrupada para pré-eclâmpsia (17,3%; IC95% 6,8%-31,4%) dentre os fatores de risco avaliados em estudo; a reprodução assistida apresentou taxa agrupada de 6,2% (IC95% 4,7%-7,9%) e RR 1,8 (IC95% 1,6-2,1) (BARTSCH *et al.*, 2016). O OR da reprodução assistida foi de 4,64 (IC95% 0,59-36,60) na população australiana (PARK *et al.*, 2013) e 1,99 (IC95% 0,88-4,50) na inglesa (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Com relação aos dados obstétricos das participantes, 44,1% eram nulíparas; na literatura, a taxa de nuliparidade vai de 43,7% (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016) e alcança 71,1% (GIIGUÈRE *et al.*, 2015) em pesquisas que abordaram predição de PE. Considerada fator de risco para PE (LISONKOVA; JOSEPH, 2013; AKOLEKAR *et al.*, 2013), a nuliparidade apresentou maior fração atribuível à população para PE (32,3%; IC95% 27,4%-37,0%) em relação aos fatores de risco clínicos individuais determinados na 16ª semana de gestação. O RR foi de 2,1 (IC95% 1,9-2,4) (BARTSCH *et al.*, 2016), o OR foi 2,82 (IC95% 0,76-10,45) para australianas (PARK *et al.*, 2013) e 1,60 (IC95% 1,22-2,11) para inglesas (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

Em relação às variáveis obstétricas, a nuliparidade prevaleceu entre as mulheres com PE termo, com significância estatística ($p=0,004$), corroborando com vários estudos (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016; WRIGHT *et al.*, 2016; GIIGUÈRE *et al.*, 2015; SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013).

A história de PE em gestação anterior existiu em 6,2% das participantes, semelhante ao apresentado em outros estudos (2,8% e 6,9%) (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016; O'GORMAN *et al.*, 2016). PE prévia é considerada um importante fator de risco para nova gestação com PE (POON; NICOLAIDES, 2014; POON *et al.*, 2010a; AKOLEKAR *et al.*, 2013; WRIGHT *et al.*, 2012; ACOG, 2015). Estudos apontam OR de PE anterior para PE de 1,20 (IC95% 0,15-9,34) e 2,01 (IC95% 1,24-3,27) em populações australiana (PARK *et al.*, 2013) e inglesa, respectivamente (AKOLEKAR *et al.*, 2013). O RR não ajustado agrupado foi de 8,4 (IC95% 7,1-9,9) e a fração atribuível à população para PE foi de 22,8% (IC95%

19,6%-26,3%) (BARTSCH *et al.*, 2016).

A frequência de PE anterior foi bem mais elevada entre as mulheres que desenvolveram PE pré-termo, com significância estatística ($p < 0,001$). Resultados semelhantes têm sido encontrados em outros países (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016; SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013).

Das participantes, 13,4% referiram ter história familiar (mãe e/ou irmã) de PE, que constitui fator de risco reconhecido em diversas pesquisas (ACOG, 2015; NORTH *et al.*, 2011; AKOLEKAR *et al.*, 2013), conferindo OR de 6,46 (IC95% 0,81-51,30) em australianas (PARK *et al.*, 2013) e 7,93 (IC95% 5,61-11,23) em inglesas (AKOLEKAR *et al.*, 2013).

A história familiar de PE foi maior nos grupos de PE pré-termo e PE termo, com significância estatística ($p < 0,001$), acordando com outros estudos (O'GORMAN *et al.*, 2016; WRIGHT *et al.*, 2016).

A média de IMC foi de 25,4 kg/m², equivalente ao exposto em outra pesquisa recente (média 28,4 kg/m²) (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016). O RR do IMC > 30 é de 2,8 (IC95% 2,6-3,1). Para mulheres com IMC > ou = 30, a taxa agrupada de PE foi 5,1% (IC95% 5,0%-5,2%), enquanto que a taxa foi de 2,8% (IC95% 2,7%-2,8%) para mulheres com IMC < 30 (BARTSCH *et al.*, 2016).

A média de IMC foi superior no grupo PE pré-termo, com significância estatística ($p < 0,001$) e muitas pesquisas mostraram IMC maiores para os grupos afetados por PE, em comparação ao controle (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013; O'GORMAN *et al.*, 2016; GIGUÈRE *et al.*, 2015).

A PAM é melhor preditor para a PE do que as pressões sistólica, diastólica ou o aumento da pressão arterial quando a pressão é mensurada no primeiro ou segundo trimestre. No segundo trimestre, a AUC foi de 0,68 (IC95% 0,64-0,72) para pressão sistólica, 0,66 (IC95% 0,59-0,72) para a diastólica e 0,76 (IC95% 0,70-0,82) para PAM (CNOSSEN *et al.*, 2008).

A PAM das participantes teve média de 81,1mmHg em geral, mas com diferença entre os grupos, apresentando-se mais elevada entre as que desenvolveram PE pré-termo (93,9mmHg) em comparação com as que não tiveram PE (80,5mmHg). Essa discrepância também foi observada em outros estudos (OLIVEIRA *et al.*, 2014; GUGUÈRE *et al.*, 2015; GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016).

Apesar de não ter sido necessário o cálculo de ponto de corte (*cutoff*) para a

análise estatística desta pesquisa, a média de PAM obtida no grupo de mulheres com PE pré-termo ultrapassa pontos de corte estabelecidos em outros estudos realizados no primeiro trimestre gestacional, que anunciaram 90mmHg (MOUTQUIN *et al.*, 1985) e 92mmHg (MILLER; RUDRA; WILLIAMS, 2007) como pontos de corte para identificação de mulheres com alto risco de desenvolver PE. Todavia, ponto de corte bem mais elevado (125mmHg) têm sido recomendado em protocolos de PE severa (WALSH; BAXI, 2008).

Contudo, a análise da PAM é dependente de outras características maternas, principalmente o peso e existência de hipertensão crônica e, para o seu efetivo uso no rastreamento e avaliação do risco para PE, estas covariáveis precisam ser consideradas. Isto pode ser alcançado através da padronização de níveis de PAM em múltiplos valores de mediana normais (MoM) (WRIGHT *et al.*, 2015).

Pesquisas que têm reportado o uso da mensuração da PAM como método de rastreamento do subsequente desenvolvimento de PE apontam resultados contraditórios. Estas diferenças são provavelmente consequência da variedade de métodos de seleção da população, de mensuração da pressão arterial, demarcação de pontos de corte usados para determinar o grupo de risco e definições de PE (POON *et al.*, 2008). A exemplo, pesquisa que usou equipamento automático para mensuração da pressão arterial, adotando ponto de corte de 90mmHg para PAM, obteve taxa de detecção de PE de 62% para uma TFP de 38% (MOUTQUIN *et al.*, 1985). Outra pesquisa, também realizada com gestantes no primeiro trimestre, mensurou a pressão arterial por equipamento de mercúrio, usou ponto de corte de 92mmHg para PAM e alcançou taxa de detecção bem inferior (25%) a uma TFP de 10% (MILLER; RUDRA; WILLIAMS, 2007).

O uso do equipamento automático para mensuração de pressão arterial no rastreamento de PE tem sido recomendado em protocolos e validado em muitos estudos (REINDERS *et al.*, 2005; POON *et al.*, 2008; POON *et al.*, 2012; WRIGHT *et al.*, 2015). No entanto, o uso do esfigmomanômetro manual permanece como padrão ouro na monitorização não invasiva da pressão arterial, está amplamente disponível nos diversos setores da saúde e é mais econômico, embora tenha seu desempenho e segurança questionados (MION; PIERIN, 1998; MARKANDU *et al.*, 2000).

Neste estudo, a comparação da acurácia dos métodos de verificação de pressão arterial (automático e manual) foi realizada e observou-se que o automático apresentou considerável precisão preditiva em todos os grupos, notadamente para

PE pré-termo (AUC: 0,818; S: 100%). Quanto ao manual, não mostrou bom poder preditivo nos grupos PE termo e sem PE, mas obteve AUC satisfatória (0,797; S: 93%) para o grupo de PE pré-termo, o qual é considerado o de maior relevância clínica.

Pesquisa para identificar o melhor protocolo de mensuração da PAM no primeiro trimestre da gestação para a predição de PE precoce obteve AUC máxima de 0,773 (IC95% 0,768-0,778), com três mensurações em dois braços usando o equipamento automático (POON *et al.*, 2012). Utilizando o mesmo equipamento, estudos apontam AUC semelhantes, variando de 0,734 a 0,896 (POON *et al.*, 2008; PARK *et al.*, 2013; PRAJAPATI; MAITRA, 2013).

Cabe ressaltar que as mensurações foram realizadas em grupos distintos de duas coortes consecutivas, embora tenham perfil populacional bem equivalente. Esta diferença na acurácia dos métodos pode acontecer em decorrência apenas da prevalência dos demais fatores de risco maternos para PE e do procedimento de verificação da pressão arterial (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013), que para esta pesquisa, foram utilizadas diferentes procedimentos para as duas coortes iniciais.

Contudo, o fato de se ter mensurado a pressão arterial média pelos dois métodos em populações diferentes, apesar de ter características socioeconômicas, clínicas e obstétricas bem semelhantes, consiste em viés estatístico, o que consiste em uma limitação importante desta pesquisa. De posse dos dados prontos, não houve possibilidade de que ajustes como este fossem realizados. Portanto, sugere-se que novas pesquisas sejam desenvolvidas, realizando a mensuração da PAM pelas duas técnicas na mesma população, a fim de que o viés presente neste estudo seja evitado.

Nesta pesquisa, variáveis como PE anterior, história familiar de PE, IMC e PAM se mostraram úteis como parâmetros preditivos de PE. As variáveis incluídas nos modelos de predição foram: história familiar de PE, PE anterior, IMC e PAM para PE total; hipertensão crônica, PE anterior e IMC para PE pré-termo; e história familiar de PE, nuliparidade e IMC para PE termo. Estas características já foram citadas por aumentar o risco de PE em 8,4 vezes para PE anterior, 5,1 vezes para hipertensão crônica, 2,1 vezes para nuliparidade e 2,1 vezes para IMC em metanálise que avaliou a influência de características maternas na determinação do risco para PE (BARTSCH *et al.*, 2016).

Estudo para comparar o desempenho de algoritmos na predição de PE

constatou que nuliparidade, PE prévia, IMC, PA diastólica e PIGF foram significantes e entraram na construção do modelo de predição de PE, com AUC de 0,784 (IC95% 0,721-0,847) (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016). Outra pesquisa verificou que o melhor modelo ajustado ao risco *a priori* incluiu, para PE tardia, as variáveis hipertensão crônica, diabetes mellitus, trombofilia, paridade e IMC, com AUC de 0,710 (IC95% 0,658-0,763); enquanto que para PE precoce foram inseridas as variáveis hipertensão crônica, doença renal e PE anterior, com AUC de 0,960 (IC95% 0,940-0,980) (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013).

O melhor modelo, que considera características maternas e PAM, para PE total obteve, a uma TFP 10%, uma taxa de detecção (TD) de 44% e AUC de 0,787; para PE pré-termo, TD de 67% e AUC de 0,842; para PE termo, TD 44% e AUC de 0,754, o que demonstra um poder preditivo notável dos modelos. Apenas para PE termo, a PAM não colaborou significativamente no cálculo do risco e não foi incluída no modelo. Porém, a PAM favoreceu o aumento do valor preditivo do modelo do grupo PE pré-termo, pois, ao ser acrescentado às características maternas, a taxa de detecção aumentou de 43% para 67%.

Revisão sistemática atual indicou que modelos “simples” (que inclui características maternas e PAM) para predição de PE tiveram AUC variando de 0,670 a 0,900 (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

A taxa de detecção obtida revela uma eficácia do modelo elaborado para predição de pré-eclâmpsia na população estudada, visto que valores inferiores têm sido apresentados em outras pesquisas com modelo que aborda características maternas e PAM para PE pré-termo: 53,7% (AKOLEKAR *et al.*, 2011), 58,0% (O’GORMAN *et al.*, 2016), 59,0% (POON; NICOLAIDES, 2014), 59,3% (AKOLEKAR *et al.*, 2013), 62,5% (POON *et al.*, 2008) e 69,2% (SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013).

Pesquisa atual realizada no sudeste do Brasil com casuística equivalente (617 gestantes de 11 a 14 semanas) alcançou taxa de detecção semelhante (66,7%, TFP 10%) e AUC aproximada (0,870), porém com a aplicação do algoritmo completo da FMF, ou seja, além das características maternas e PAM, foram incluídos no rastreamento de PE pré-termo o Doppler de artéria uterina e marcadores bioquímicos (PAPP-A e PIGF) (LOBO, 2015). Assim, é possível ratificar que obteve-se com este algoritmo acurácia equivalente, porém através de um modelo de predição bem mais simples e fácil de ser aplicado na população brasileira.

Este resultado é promissor, uma vez que denota ser possível rastrear

precocemente 67 a cada 100 mulheres que poderiam desenvolver pré-eclâmpsia e ter desfecho gestacional antes de 37 semanas. Provavelmente, taxas de detecção superiores a esta podem ser alcançadas com o acréscimo de outros biomarcadores séricos e Doppler de artéria uterina (POON; NICOLAIDES, 2014; SCAZZOCCHIO *et al.*, 2013), mas estes exames não fazem parte da rotina pré-natal, especialmente da rede pública de atenção à saúde, e ainda não são disponibilizados em países de baixa renda como o Brasil. Por outro lado, a verificação da PAM é fácil, custo-efetiva e consiste em teste não invasivo que pode ser realizada em todas as mulheres na sua primeira visita pré-natal de rotina (COSTA *et al.*, 2011).

Pesquisa destacou que rastrear PE através de características maternas e PAM, reservando o uso de Doppler de artéria uterina e marcador sérico (PIGF) apenas para gestantes de alto risco para PE pré-termo no primeiro trimestre apresenta redução mínima da taxa de detecção de 74% a 71%, concluindo que deve-se considerar os custos adicionais e a necessidade de equipamentos e profissionais especializados que justifique a inclusão destes testes especializados (WRIGHT *et al.*, 2016).

Revisão sistemática recente incluiu nove estudos que compararam modelos “simples” e “especializados” para predição de PE e perceberam diferença de AUC de -0,005 a 0,240 a favor de modelos “especializados”. Modelos “simples” que foram validados externamente, usando paridade, história de PE, raça, hipertensão crônica e método de concepção para predizer PE precoce alcançaram a mais elevada AUC (0,760; IC95% 0,740-0,770). Assim, levando em conta os custos adicionais de testes especializados, o uso clínico e custo-efetividade deles para guiar o uso de aspirina necessita ser determinado para recomendar seu uso (AL-RUBAIE *et al.*, 2016).

Para que um teste preditivo para PE seja útil, é necessário uma alta sensibilidade e elevado valor preditivo positivo (VPP) de tal modo que mulheres com rastreio positivo possam ter alto risco de desenvolver a PE. Entretanto, na prática, a efetividade de cada modelo pode ser prejudicada pelo baixo VPP para PE precoce e pré-termo reportado na literatura. Dado à relativamente reduzida prevalência de PE precoce e pré-termo, preditores precisam ter sensibilidades e especificidades bem acima do que se consegue realizar atualmente para se produzir um significativo VPP (ACOG, 2015).

Esta pesquisa atingiu VPP de 17%, uma vez que de 84 mulheres com alto risco para PE pré-termo, 14 de fato desenvolveram a doença. Todavia, estudos que

incluiram, além de características maternas e PAM, parâmetros ultrassonográficos e marcadores bioquímicos conseguiram resultados ainda piores, com VPP de 7%, dado que, de 476 mulheres com rastreio positivo para PE precoce, 32 tiveram a doença (POON *et al.*, 2009). Outro estudo similar obteve o mesmo VPP (7%), a um valor *cut-off* de 0,021, correspondendo a 90% de sensibilidade e 40% de especificidade (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016). Estudo canadense chegou a um VPP ainda mais baixo (2%) para PE pré-termo, justificado pelos autores como em decorrência da baixa prevalência da doença (0,6%) (GIGUÈRE *et al.*, 2015).

Por outro lado, o valor preditivo negativo (VPN) para este estudo foi bem significativo, mostrando que a probabilidade de uma gestante classificada como baixo risco de PE pré-termo desenvolver a doença é remota, já que a chance de a doença não ocorrer é de 99%. Outras pesquisas apresentam resultados semelhantes (GABBAY-BENZIV; OLIVEIRA; BASCHAT, 2016; GIGUÈRE *et al.*, 2015).

Obteve-se um valor bem satisfatório de número necessário para tratar (NNT) nesta pesquisa. Teria que ser utilizada aspirina em baixas doses em até 16 semanas de gestação, em 12 gestantes com alto risco para se prevenir um caso de PE pré-termo utilizando este algoritmo, baseado numa redução de 50% do risco de PE pré-termo (BUJOLD *et al.*, 2010).

Resultado aproximado foi encontrado em metanálise, na qual foi detectado um importante benefício da aspirina na redução de PE (OR 0,55, IC95% 0,32-0,95), um risco de desenvolver PE de 16% das mulheres com Doppler de artéria uterina alterado e um número necessário para tratar de 16 (IC95% 8-316) mulheres para se prevenir um caso de PE (COOMARASAMY *et al.*, 2001). Outra metanálise encontrou risco relativo de PE entre mulheres de alto risco de 0,47 (IC95% 0,34-0,65), com NNT de 9, quando o uso da aspirina é iniciado em até 16 semanas de gestação (BUJOLD *et al.*, 2010).

Uma revisão da Cochrane encontrou risco relativo de 0,83 (IC95% 0,77-0,89), correspondendo a um NNT de 72 para prevenir um caso de PE (DULEY *et al.*, 2007). Colaboradores da *Perinatal Antiplatelet Review of International Studies* (PARIS) publicaram uma metanálise que identificou risco relativo de 0,90 (IC95% 0,84-0,97) e NNT de 114, para uma população na qual 8% desenvolveram PE (ASKIE *et al.*, 2007).

Outra metanálise, que considerou apenas fatores de risco para PE, identificou que síndrome antifosfolípídica, hipertensão crônica, PE prévia, diabetes mellitus pré-existente, IMC>30mmHg e reprodução assistida foram associados com uma alta taxa de PE e um baixo limite de número necessário para prevenir PE com uso da aspirina. Esta pesquisa teve uma abordagem conservadora na definição de 250 como número necessário para prevenir, para uma redução do risco de 10%, sabendo que mulheres precisam fazer uso de aspirina por 25 semanas para prevenir um caso de PE (BARTSCH *et al.*, 2016). Ainda assim, os autores consideraram o resultado excelente, em comparação com mulheres fora do período gestacional, em que 420 necessitam ser tratadas com aspirina por cinco anos para prevenir um evento cardiovascular (LIBBY; CREA, 2010).

Nesta pesquisa, para elaboração do modelo de predição de PE foram consideradas as recomendações propostas pela *Fetal Medicine Foundation* (FMF), na determinação dos fatores de risco maternos para PE. No entanto, duas outras instituições relevantes também estabeleceram protocolos para definição do risco de desenvolver PE (*American College of Obstetricians and Gynecologists* - ACOG e *National Institute of Clinical Excellence* - NICE) (ACOG, 2015; NICE, 2008). Assim, estes protocolos foram aplicados nesta mesma população, a fim de comparar a eficácia dos modelos.

Observou-se que os protocolos conferem padrões de classificação do risco para PE bem diferenciados, com uma concordância de menos da metade dos casos (42,8%) (kappa de 0,13), sendo o algoritmo do NICE bem mais criterioso do que o ACOG na seleção do grupo de alto risco para PE, mas sem diferença significativa entre os grupos. Os critérios de cada um dos modelos já foram mencionados anteriormente.

Uma comparação da acurácia desses modelos demonstra baixo poder preditivo em todos os grupos, com AUC variando de 0,562 a 0,574 para ACOG e 0,574 a 0,657 para NICE. O algoritmo da ACOG mostrou-se mais sensível (S: 85,7% e E: 26,7% para PE pré-termo), com TFP de 73,3%, enquanto que o do NICE foi mais específico (S: 47,6% e E: 83,6% para PE pré-termo), com TFP de 16,4%.

Evidências já exibiram o pobre desempenho dos modelos da ACOG e NICE. Para PE pré-termo, a taxa de detecção da ACOG foi de 90%, mas às custas de uma TFP de 67% (GALLO *et al.*, 2015). Para o NICE, a taxa de detecção é de somente 40% a uma TFP de 11% (WRIGHT *et al.*, 2015).

Estudo desenvolvido pelo grupo da FMF comparando o desempenho de um modelo simples que incluiu paridade, história de PE, raça, história de hipertensão crônica e método de concepção com o do NICE detectou uma sensibilidade de 37% (IC95% 13%-50%) para detecção de PE precoce a uma TFP de 5% (correspondendo a uma especificidade de 95%) para o modelo da FMF, comparado a uma sensibilidade de 89% (IC95% 75%-97%) e TFP de 64% (correspondendo a especificidade de 36%) usando o NICE na mesma população (POON *et al.*, 2010a).

Uma pesquisa comparando dois algoritmos para predição de PE (*The First Trimester Screening Program version 2.8* da FMF e *Preeclampsia Predictor TM version 1 revision 2 by Perkin Elmer – PREDICTOR*) percebeu um desempenho semelhante entre eles para PE total, com AUC de 0,77 (IC95% 0,67-0,87) e sensibilidade de 40% (IC95% 19,1%-63,9%) a uma TFP de 10% para FMF; e AUC de 0,74 (IC95% 0,63-0,84) e sensibilidade de 30% para PREDICTOR. No entanto, considerando PE pré-termo, o algoritmo da FMF mostrou melhor performance, com AUC de 0,94 (IC95% 0,86-1,00) e sensibilidade de 80% (IC95% 28,4%-99,5%) (SKRASTAD *et al.*, 2015).

Ao ser incluído na comparação o novo modelo de predição elaborado nesta pesquisa (CM + PAM), notou-se uma diferença com significância estatística entre as curvas da AUC, apontando um desempenho consideravelmente superior do novo algoritmo para a população estudada.



Conclusão

6 CONCLUSÃO

- Nesta pesquisa, as características maternas PE anterior, história familiar de PE e IMC se mostraram úteis como parâmetros preditivos de PE no primeiro trimestre gestacional.
- A adição da PAM como preditor de PE contribuiu significativamente para a melhora da taxa de detecção, permitindo a elaboração de um novo algoritmo (CM + PAM) para predição de pré-eclâmsia.
- O novo modelo foi baseado nas recomendações da *Fetal Medicine Foundation* e a taxa de detecção e área sob a curva ROC obtidas revelam a sua eficácia na predição de pré-eclâmsia na população estudada.
- Uma comparação da acurácia desse novo modelo com os propostos pela ACOG e NICE demonstra baixo poder preditivo dos dois últimos em todos os grupos, apontando um desempenho consideravelmente superior do novo algoritmo elaborado para esta população.



Contribuições da pesquisa

7 CONTRIBUIÇÕES DA PESQUISA

O algoritmo construído apresenta taxa de detecção de 67% com TFP de 10% em gestantes com risco de PE pré-termo, grupo clinicamente importante por seus resultados adversos perinatais, possibilitando a atuação mais efetiva dos enfermeiros que atuam na assistência pré-natal. A detecção precoce do risco de PE permite ao enfermeiro direcionar seu cuidado, seja nas primeiras orientações à paciente quanto aos cuidados que esta deve assumir, seja no encaminhamento ao pré-natal de alto risco.

A principal contribuição deste estudo é que permite a detecção de gestantes com alto risco gestacional no primeiro trimestre, através da aplicação de um algoritmo de predição de pré-eclâmpsia de fácil execução, que pode ser utilizado por enfermeiros e médicos nas consultas de rotina da assistência pré-natal na rede básica de atenção à saúde. Àquelas que forem rastreadas como de alto risco, poderão ser encaminhadas a uma atenção terciária para um acompanhamento apropriado, realização de testes mais específicos, como o Doppler de artéria uterina, e iniciado o tratamento com aspirina antes das 16 semanas de gestação.



Recomendações

8 RECOMENDAÇÕES

Esta pesquisa suscita a realização de outras tão relevantes quanto. Uma pesquisa interessante seria a validação deste novo algoritmo em uma coorte prospectiva, com seguimento maior de casos, para constatar o efeito potencial do mesmo na predição de PE pré-termo.

Além desta, pesquisa que avalie rigorosamente a mensuração da PAM, considerando os métodos automático e manual na mesma população poderia ser executada, a fim de definir a real diferença entre as taxas de detecção de PE entre eles. O ideal seria seguir protocolos pré-estabelecidos e validados para ambos os métodos e a verificação da PAM no mesmo momento com os dois equipamentos.

Ambas as sugestões já estão sendo conduzidas por nosso grupo de pesquisa.

Sugere-se ainda que novas pesquisas nas diversas regiões do Brasil poderiam ser realizadas para verificar o êxito da aplicabilidade deste novo algoritmo elaborado no país como um todo, já que o Brasil é tão grande e, portanto, possui características populacionais distintas em diferentes regiões.



Referências

REFERÊNCIAS

ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. **Obstet. Gynecol.**, v. 99, n. 1, p. 159-167, 2002.

ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion N° 638. **Obstet Gynecol.**, v. 126, p. e25-e27, 2015.

AKOLEKAR, R.; CASAGRANDE, D.; LIVANOS, P.; TETTEH, A.; NICOLAIDES, K. H. Medicine plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. **Prenat. Diagn.**, v. 29, n. 10, p. 934–938, 2009.

AKOLEKAR, R.; SYNGELAKI, A.; POON, L.; WRIGHT, D.; NICOLAIDES, K. H. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. **Fetal Diagn. Ther.**, v.33, p.8–15, 2013.

AKOLEKAR, R.; SYNGELAKI, A.; SARQUIS, R.; ZVANCA, M.; NICOLAIDES, K. H. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from Medicine factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. **Prenat. Diagn.**, v. 31, n. 1, p. 66–74, 2011.

AKOLEKAR, R.; ZARAGOZA, E.; POON, L. C., PEPES, S.; NICOLAIDES, K. H. Medicine serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 32, n. 6, p. 732-739, 2008.

AKSORNPUSITAPHONG, A.; PHUPONG, V. Risk factors of early and late onset pre-eclampsia. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, v. 39, n. 3, p. 627–631, 2013.

ALBERRY, M. S.; MADDOCKS, D. G.; HADI, M. A.; METAWI, H.; HUNT, L. P.; ABDEL-FATTAH, S. A.; AVENT, N. D.; SOOTHILL, P. W. Quantification of cell free fetal DNA in Medicine plasma in normal pregnancies and pregnancies with placental dysfunction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 200, n. 1, p. 98.e1–98.e6, 2009.

ALES, K. L.; NORTON, M. E.; DRUZIN, M. L. Early prediction of antepartum hypertension. **Obstet. Gynecol.**, v. 73, n. 6, p. 928 –933, 1989.

AL-RUBAIE, Z. T. A.; ASKIE, L. M.; RAY, J. G.; HUDSON, H. M.; LORD, S. J. The performance of risk prediction models for pre-eclampsia using routinely collected maternal characteristics and comparison with models that include specialised tests and with clinical guideline decision rules: a systematic review. **BJOG.**, 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14029.

ALVES, J. A. G. **Predição de pré-eclâmpsia através da associação de fatores maternos à avaliação tríplex vascular no primeiro trimestre de gestação.** 2012. 146 f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual do Ceará/Universidade Federal do Ceará/Universidade de Fortaleza, Fortaleza, 2012.

ALVES, J. A. G.; SILVA, B. Y. C.; SOUSA, P. C. P.; MAIA, S. B.; COSTA, F. S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th e 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. **Rev. Bras. Ginecol. Obstetr.**, v. 35, n. 8, p. 357-362, 2013.

ALVES, J. A. G.; SOUSA, P. C. P.; MOURA, S. B. M. H.; KANE, S. C.; COSTA, F. S. First-trimester Medicine ophthalmic artery Doppler analysis for prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 44, n. 4, p. 411–418, 2014.

ALVES, J. A.; MIYAGUE, A. H.; SOUSA, P. C.; MAIA, S. B.; COSTA, F. S.; MARTINS, W. P. Brachial artery flow mediated dilation in the first trimester to predict the occurrence of hypertensive disorders during pregnancy. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 37, n. 4, p. 316-320, 2015.

ANANTH, C. V.; SAVITZ, D. A.; LUTHER, E. R.; BOWES Jr, W. A. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. **Am. J. Perinatol.**, v. 14, n. 1, p. 17–23, 1997.

ANDERSON, N. H.; SADLER, L. C.; STEWART, A. W.; FYFE, E. M.; MCCOWAN, L. M. Ethnicity, body mass index and risk of pre-eclampsia in a multiethnic New Zealand population. **Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.**, v. 52, n. 6, p. 552–558, 2012.

ANORLU, R. I.; IWUALA, N. C.; ODUM, C. U. Risk factors for pre-eclampsia in Lagos, Nigeria. **Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.**, v. 45, n. 4, p. 278–282, 2005.

ASKIE, L. M.; DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D. J.; STEWART, L. A. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: a meta-analysis of individual patient data. **Lancet**, v. 369, p. 1791–1798, 2007.

AYAZ, T.; AKANSEL, G.; HAYIRLIOGLU, A.; ARSLAN, A.; SUER, N.; KURU, I. Ophthalmic artery color Doppler ultrasonography in mild-to-moderate preeclampsia. **Eur. J. Radiol.**, v. 46, n. 3, p. 244–249, 2003.

BAETEN, J. M.; BUKUSI, E. A.; LAMBE, M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. **Am. J. Public Health**, v. 91, n. 1, p.436–440, 2001.

BALE, L.; CONOVER, C. Disruption of insulin like growth factor II imprinting during embryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for PAPP-A. **J. Endocrinol.**, v. 186, n. 2, p. 325–331, 2005.

BARBOSA, A. S.; PEREIRA, A. K.; REIS, Z. S.; LAGE, E. M.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. Ophthalmic artery-resistive index and evidence of overperfusion-related encephalopathy in severe preeclampsia. **Hypertension**, v. 55, n. 1, p. 189–193, 2010.

BARTSCH, E.; MEDCALF, K.; PARK, A. L.; RAY, J. G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. **BMJ**, v. 353, p. 1-10, 2016.

- BASSO, O.; RASMUSSEN, S.; WEINBERG, C. R.; WILCOX, A. J.; IRGENS, L. M.; SKJAERVEN, R. Trends in fetal and infant survival following pre-eclampsia. **JAMA**, v. 296, n. 11, p. 1357–1362, 2006.
- BELLAMY, L.; CASAS, J-P.; HINGORANI, A. D.; WILLIAMS, D. J. Preeclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, p. 335-974, 2007.
- BEZERRA, P. C. F. M.; LEÃO, M. D.; QUEIROZ, J. W.; MELO, E. M.; PEREIRA, F. V.; NÓBREGA, M. H.; JERONIMO, A. K.; FERREIRA, L. C.; JERONIMO, S. M.; ARAUJO, A. C. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 89, n. 5, p. 612–617, 2010.
- BHATTACHARYA, S.; CAMPBELL, D. M.; LISTON, W. A.; BHATTACHARYA, S. Effect of body mass index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. **BMC Public Health**, v. 7, p.168–175, 2007.
- BRANDÃO, A. H. F.; BARBOSA, A. S.; LOPES, A. P. B. M.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. V. Dopplerfluxometry of ophthalmic arteries and assessment of endothelial function in early and late preeclampsia. **Radiol. Bras.**, v. 45, n. 1, p. 20–23, 2012.
- BRANDÃO, A. H. F.; EVANGELISTA, A. A.; MARTINS, R. M. F.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. V. Predição de pré-eclâmpsia em suas formas tardia e precoce pela dilatação fluxomediada da artéria braquial. **Radiol. Bras.**, v. 47, n. 4, p. 206–209, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção ao Pre-Natal de baixo risco**. Brasília, 2012a.
- BRASIL. Ministério da saúde. Dados do sistema de informação ambulatorial e Sistema de informação hospitalar entre 2008-2010. DATASUS, 2011. Disponível em: <<http://datasus.gov.br>. Acesso em: 24 maio 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2011**: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher. Brasília, 2012b.
- BROWN, M. A.; LINDHEIMER, M. D.; SWIET, M.; VAN ASSCHE, A.; MOUTQUIN, J. M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). **Hypertens. Pregnancy**, v. 20, n. 1, p. IX-XIV, 2001.
- BUJOLD, E.; ROBERGE, S.; LACASSE, Y.; BUREAU, M.; AUDIBERT, F.; MARCOUX, S.; FOREST, J-C.; GIGUÈRE, Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. **Obstet. Gynecol.**, v. 116, n. 2, p. 402-414, 2010.
- BURTON, G. J.; WOODS, A. W.; JAUNIAUX, E.; KINGDOM, J. C. Rheological and physiological consequences of conversion of the Medicine spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. **Placenta**, v. 30, n. 6, p. 473-482,

2009.

CALIXTO, A. C.; BRANDÃO, A. H. F.; TOLEDO, L. L.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. V. Prediction of preeclampsia by means of Doppler flowmetry of uterine Artery and flow-mediated dilation of brachial artery. **Radiol. Bras.**, v. 47, n. 1, p. 14-17, 2014.

CETIN, I.; COZZI, V.; PASQUALINI, F.; NEBULONI, M.; GARLANDA, C.; VAGO, L.; PARDI, G.; MANTOVANI, A. Elevated Medicine levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 194, n. 5, p. 1347–1353, 2006.

CETIN, I.; HUPPERTZ, B.; BURTON, G.; CUCKLE, H.; GONEN, R.; LAPAIRE, O.; MANDIA, L.; NICOLAIDES, K.; REDMAN, C.; SOOTHILL, P.; SPENCER, K.; THILAGANATHAN, B.; WILLIAMS, D.; MEIRI, H. Pregenesys pre-eclampsia markers consensus meeting: What do we require from markers, risk assessment and model systems to tailor preventive strategies? **Placenta**, v. 32, Suppl., p. S4-S16, 2011.

CHANES, D. C.; DIAS, C. G.; GUTIÉRREZ, M. G. R. Extravasamento de drogas antineoplásicas em pediatria: algoritmos para prevenção, tratamento e seguimento. **Rev. bras. cancerol.**, v. 54, n. 3, p. 263-273, 2008.

CNOSSEN, J. S.; MORRIS, R. K.; TER RIET, G.; MOL, B. W. J.; VAN DER POST, J. A. M.; COOMARASAMY, A.; ZWINDERMAN, A. H.; ROBSON, S. C.; BINDELS, P. J. E.; KLEIJNEN, J.; KHAN, K. S. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. **CMAJ**, v. 178, n. 6, p. 701-711, 2008.

CONDE-AGUDELO, A.; BELIZÁN, J. M.; LEDE, R.; BERGEL, E. F. What does na elevated mean arterial pressure in the second half of pregnancy predict gestational hypertension or preeclampsia? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 169, n. 3, p. 509 –514, 1993.

CONDE-AGUDELO, A.; BELIZA´N, J. M. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. **BJOG**, v. 107, n. 1, p. 75–83, 2000.

CONDE-AGUDELO, A.; VILLAR, J.; LINDHEIMER, M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v. 104, n. 6, p. 1367-1391, 2004.

COOMARASAMY, A.; PAPAIOANNOU, H. G.; KHAN, S. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 98, n. 5, p. 861-866, 2001.

COSTA, F. S.; CUNHA, S. P.; BEREZOWSKY, A. T. Dopplervelocimetria das artérias uterinas na predição de complicações em gestações de baixo risco. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 27, n. 6, p. 323-330, 2005.

COSTA, F. S.; CUNHA, S. P.; BEREZOWSKY, A. T. Qual o melhor período para a realização do Doppler da artéria uterina na predição de complicações na gestação?

Radiol. Bras., v. 39, n. 2, p. 97-102, 2006.

COSTA, F. S.; MURTH, P.; KEOGH, R.; WOODROW, N. Early screening for preeclampsia. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 33, n.11, p. 367-375, 2011.

COSTA, F. S.; ROCHA, R. S.; CUNHA, S. P.; REIS, F. C.; BEREZOWSKI, A. T.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Doppler e marcadores séricos maternos na predição de complicações da gestação. **Radiol. Bras.**, v. 41, n. 1, p. 7–12, 2008.

CUCKLE, H. S. Screening for pré-eclâmpsia: lessons from aneuploidy screening. **Placenta**, v. 32, p. S42-S48, 2011.

DAR, P.; GEBB, J.; REIMERS, L.; BERNSTEIN, P. S.; CHAZOTTE, C.; MERKATZ, I. R. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 203, n. 3, p. 238.e1-238.e7, 2010.

DOTTO, L. M. G.; MOULIN, N. M.; MAMEDE, M. V. Assistência pré-natal: dificuldades vivenciadas pelas enfermeiras. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 14, n. 5, 2006.

DULEY, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. **Semin. Perinatol.**, v. 33, n. 3, p. 130-137, 2009.

DULEY, L.; HENDERSON-SMART, D. J.; MEHER, S.; KING, J. F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. **Cochrane Database Syst. Rev.**, v.2, 2007.

FALLIS, N. E.; LANGFORD, H. G. Relation of second trimester blood pressure to toxemia of pregnancy in the primigravid patient. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 87, p. 123–125, 1963.

FERREIRA, M. B.; SILVEIRA, C. F.; SILVA, S. R.; SOUZA, D. J.; RUIZ, M. T. Nursing care for women with pre-eclampsia and/or eclampsia: integrative review. **Rev Esc Enferm USP.**, v. 50, n. 2, p. 324-334, 2016.

FOIDART, J. M.; MUNAUT, C.; CHANTRAINE, F.; AKOLEKAR, R; NICOLAIDES, K. H. Medicine plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 35, n. 6, p. 680–687, 2010.

FUNAI, E. F.; PALTIEL, O. B.; MALASPINA, D.; FRIEDLANDER, Y.; DEUTSCH, L.; HARLAP, S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem Perinatal Study. **Paediatr. Perinat. Epidemiol.**, v. 19, n. 1, p. 59–68, 2005.

GABBAY-BENZIV, R.; OLIVEIRA, N.; BASCHAT, A. A. Optimal first trimester preeclampsia prediction: a comparison of multimarker algorithm, risk profiles and their sequential application. **Prenatal Diagnosis.**, v. 36, p. 34–39, 2016.

GALLO, D. M.; WRIGHT, D.; AKOLEKAR, R.; POON, L. C.; NICOLAIDES, K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. **Am J Obstet Gynecol**, v. 126, p. e25-27, 2015.

GIGUÈRE, Y.; MASSE', J.; THE'RIAL, S.; BUJOLD, E.; LAFOND, J.; ROUSSEAU, F.; FOREST, J-C. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. **BJOG**, v.122, p. 402-410, 2015.

GOMES, A. S.; CHAVES, A. F. L.; SILVA, R. B.; DAMASCENO, A. K. C.; FRANCO, R. G. F. M.; ORIÁ, M. O. B. Análise dos níveis pressóricos em gestantes no diagnóstico precoce da síndrome hipertensiva gestacional. **Rev. Eletr. Enf.**, v. 15, n. 4, p. 923-931, 2013.

GRILL, S.; RUSTERHOLZ, C.; ZANETTI-DALLENBACH, R.; TERCANLI, S.; HOLZGREVE, W.; HAHN, S.; LAPAIRE, O. Potential markers of preeclampsia-a review. **Reprod. Biol. Endocrinol.**, v. 7, p. 70, 2009.

GYSELAERS, W.; MOLENBERHS, G.; VAN MIEGHEM, W.; OMBELET, W. Doppler measurement of renal interlobar vein impedance index in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. **Hypertens. Pregnancy**, v. 28, n. 1, p. 23-33, 2009.

HAEFLIGE, I.O.; FLAMMER, F.J.; LUSCHER, T.F. Nitric Oxide and Endothelin-1 are Important Regulators of Human Ophthalmic Artery. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.33, n.7, p. 2340-2343, 1992.

HARRIS, JM.; FRANCK, L.; GREEN B.; MICHI S. The psychological impact of providing women with risk information for pre-eclampsia: a qualitative study. **Midwifery**, v. 30, n. 12, p. 1187-1195, 2014.

HARRIS, L. K.; KEOGH, R. J.; WAREING, M.; BAKER, P. N.; CARTWRIGHT, J. E.; APLIN, J. D.; WHITLEY, G. S. J. Invasive trophoblasts stimulate vascular smooth muscle cell apoptosis by a fas ligand-dependent mechanism. **Am. J. Pathol.**, v. 169, n. 5, p. 1863-1874, 2006.

HATA, T.; TANAKA, H.; NOGUCHI, J.; HATA, K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. **Placenta**, v. 32, n. 2, p. 105-115, 2011.

HERCULANO, M. M. S.; VELOSO, L. S.; TELES, R. M. L.; ORIÁ, M. O. B.; ALMEIDA, P. C.; DAMASCENO, A. K. C. Óbitos maternos em uma Maternidade Pública de Fortaleza: um estudo epidemiológico. **Rev Esc Enferm USP**, v. 46, n. 2, p. 295-301, 2012.

HUPPERTZ, B.; ABE, E.; MURTHI, P.; NAGAMATSU, T.; SZUKIEWICZ, D.; SALAFIA, C. Placental angiogenesis, Medicine and fetal vessels--a workshop report. **Placenta**, v. 28, Suppl. A, p. S94-S96, 2007.

JACOBSSON, B.; LADFORS, L.; MILSOM, I. Advanced Maternal age and adverse perinatal outcome. **Obstet. Gynecol.**, v. 104, n. 4, p. 727–733, 2004.

KANE, S. C.; COSTA, F. S.; BRENNECKE, S. P. New directions in the prediction of pre-eclampsia. **Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.**, v. 54, n.2, p. 101-107, 2014.

KARUMANCHI, S. A.; LEVINE, R. J. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? **Hypertension**, v. 55, n. 5, p. 1100-1101, 2010.

KEOGH, R. J.; HARRIS, L. K.; FREEMAN, A.; BAKER, P. N.; APLIN, J. D.; WHITLEY, G. S.; CARTWRIGHT, J. E.. Fetal-derived trophoblast use the apoptotic cytokine tumor necrosis factor- α -related apoptosis-inducing ligand to induce smooth muscle cell death. **Circ. Res.**, v. 100, n. 6, p. 834-841, 2007.

KOERICH, M. S.; BACKES, D. S.; SCORTEGAGNA, H. M.; WALL, M. L.; VERONESE, A. M.; ZEFERINO, M. T., *et al.* Tecnologias de cuidado em saúde e enfermagem e suas perspectivas filosóficas. **Texto Contexto Enferm.**, v. 15, p. 178-85, 2006.

KRISTENSEN, K.; LARSSON, I.; HANSSON, S. R. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. **Mol. Hum. Reprod.**, v. 13, n. 3, p. 189-195, 2007.

KUC, S.; KOSTER, M. P. H.; FRANX, A.; SCHIELEN, P. C. J. I.; VISSER, G. H. A. Maternal characteristics, mean arterial pressure and serum markers in early prediction of preeclampsia. **PLoS ONE**, v. 8, n. 5, p. e63546, 2013.

LAI, J.; POON, L. C.; BAKALIS, S.; CHIRIAC, R.; NICOLAIDES, K. H. Systolic, Diastolic and Mean Arterial Pressure at 30-33 Weeks in the Prediction of Preeclampsia. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 33, n. 3, p. 173-181, 2013.

LAMMINPÄÄ, R.; VEHVILAINEN-JULKUNEN, K.; GISSLER, M.; HEINONEN, S. Preeclampsia complicated by advanced Maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 12, p. 47–51, 2012.

LEUNG, C.; SAAID, R.; PEDERSEN, L. PARK, F.; POON, L.; HYETT, J. Demographic factors that can be used to predict early-onset pre-eclampsia. **J. Matern. Fetal Neonatal Med.**, v. 28, n. 5, p. 535-539, 2014.

LEUNG, T. Y.; LEUNG, T. N.; SAHOTA, D. S.; CHAN, O. K.; CHAN, L. W.; FUNG, T. Y.; LAU, T. K. Trends in Maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. **BJOG**, v. 115, n. 12, p. 1529–1537, 2008.

LEVINE, R. J.; LINDHEIMER, M. D. First-trimester prediction of early preeclampsia: a possibility at last! **Hypertension**, v. 53, n. 5, p. 747-748, 2009.

LIBBY, P.; CREA, F. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention. **Eur Heart J.**, v. 31, p. 777-783, 2010.

LISONKOVA, S.; JOSEPH, K. S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. **Am. J. Obstet. Gynaecol.**, v. 209, n. 6, p. 544.e1–544.e12, 2013.

LIU, X.; DU, J.; WANG, G.; CHEN, Z.; WANG, W.; XI, Q. Effect of pre-pregnancy body mass index on adverse pregnancy outcome in north of China. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 282, n. 1, p. 65–70, 2011.

LOBO, G. A. R. **Predição da pré-eclâmpsia pela dopplervelocimetria das artérias uterinas e pelos biomarcadores PAPP-a e PIGF, entre 11 e 14 semanas de gestação.** 2015. 188 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2015.

MARKANDU, N. D.; WHITCHER, F.; ARNOLD, A.; CARNEY, C. The mercury sphygmomanometer should be abandoned before it is proscribed. **J Hum Hypertens**, v. 14, p. 31-36, 2000.

MARYA, R. K.; RATHEE, S.; MITTAL, R. Evaluation of three clinical tests for predicting pregnancy-induced hypertension. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 158, n. 3, p. 683– 684, 1988.

MAYNARD, S. E.; MIN, J-Y.; MERCHAN, J.; LIM, K-H.; LI, J.; MONDAL, S.; LIBERMANN, T. A.; MORGAN, J. P.; SELLKE, F. W.; STILLMAN, I. E.; EPSTEIN, F. H.; SUKHATME, V. P.; KARUMANCHI, A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 5, p. 649-658, 2003.

MBAH, A. K.; KORNOSKY, J. L.; KRISTENSEN, S.; AUGUST, E. M.; ALIO, A. P. MARTY, P. J.; BELOGOLOVKIN, V.; BRUDER, K.; SALIHU, H. M. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. **BJOG**, v. 117, n. 8, p. 997–1004, 2010.

MEADS, C. A.; CNOSSEN, J. S.; MEHER, S.; JUAREZ-GARCIA, A.; TER RIET, G.; DULEY, L.; ROBERTS, T. E.; MOL, B. W.; VAN DER POST, J. A.; LEEFLANG, M. M.; BARTON, P. M.; HYDE, C. J.; GUPTA, J. K.; KHAN, K. S. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. **Health Technol. Assess.**, v. 12, n. 6, p. 1-270, 2008.

MEHER, S.; DULEY, L. Interventions for preventing preeclampsia and its consequences: generic protocol. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 2, ID CD005301, 2005.

MERHY, E. E. **Saúde: a cartografia do trabalho vivo.** 2ª ed. São Paulo: Hucitec; 2005.

MESENS, T.; TOMSIN, K.; MOLENBERGHS, G.; GYSELAERS, W. Reproducibility and repeatability of Medicine venous Doppler flow measurements in renal interlobar and hepatic veins. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 36, n. 1, p. 120-121, 2010.

MILLER, R. S.; RUDRA, C. B.; WILLIAMS, M. A. First-trimester mean arterial pressure and risk of preeclampsia. **Am. J. Hypertens.**, v. 20, n. 5, p. 573–578, 2007.

MILNE, F.; REDMAN, C.; WALKER, J.; BAKER, P.; BRADLEY, J.; COOPER, C.; SWIET, M.; FLETCHER, G.; JOKINEN, M.; MURPHY, D.; NELSON-PIERCY, C.; OSGOOD, V.; ROBSON, S.; SHENNAN, A.; TUFFNELL, A.; TWADDLE, S.; WAUGH, J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. **BMJ**, v. 330, p. 576–580, 2005.

MION, D.; PIERIN, A. M. How accurate are sphygmomanometers? **J Hum Hypertens.**, v. 12, p. 245–248, 1998.

MOGREN, I.; HÖGBERG, U.; WINKVIST, A.; STENLUND, H. Familial occurrence of preeclampsia. **Epidemiology**, v. 10, n. 5, p. 518–522, 1999.

MOURA, S. B. M. H. **Doppler da veia interlobar renal materna na predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre da gestação**. 2015. 109 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual do Ceará/Universidade Federal do Ceará/Universidade de Fortaleza, Fortaleza, 2015.

MOURA, S. B. M. H.; LOPES, L. M.; MURTHI, P.; COSTA, F. S. Prevention of preeclampsia. **J. Pregnancy**, v. 2012, ID 435090, 2012. doi:10.1155/2012/435090, 2012.

MOUTQUIN, J. M.; RAINVILLE, C.; GIROUX, L.; RAYNAULD, P.; AMYOT, G.; BILODEAU, R.; PELLAND, N. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. **Am. J Obstet Gynecol.**, v. 151, n. 2, p. 191–196, 1985.

MURAKAMI, M.; OHMICHII, M.; TAKAHASHI, T.; SHIBATA, A.; FUKAO, A.; MORISAKI, N.; KURACHI, H. Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. **Arch. Gynecol. Obstet.**, v. 271, n. 4, p. 311–315, 2005.

MYERS, J.; KENNY, L.; MCCOWAN, L.; CHAN, E.; DEKKER, G.; POSTON, L.; SIMPSON, N.; NORTH, R. Angiogenic factors combined with clinical risk factors to predict preterm pre-eclampsia in nulliparous women: a predictive test accuracy study. **BJOG**, v. 120, n. 10, p. 1215–1223, 2013.

NARCHI, Z. N. Atenção pré-natal por enfermeiros na Zona Leste da cidade de São Paulo –Brasil. **Revista. esc. enfermagem.**, v.44, n.2, p. 266-273, 2010.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). **Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy**. London: RCOG Press, 2010.

NICE. **Antenatal Care: Routine Care for The Healthy Pregnant Woman**. London:

National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2008. (Clinical Guideline 62).

NICOLAIDES, K. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*, v. 31, p. 3-6, 2011.

NICOLAIDES, K. H.; BINDRA, R.; TURAN, O. M.; CHEFETZ, I.; SAMMAR, M.; MEIRI, H.; TAI, J.; CUCKLE, H. S. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 27, n. 1, p. 13–17, 2006.

NILSSON, E.; SALONEN ROS, H.; CNATTINGIUS, S.; LICHTENSTEIN, P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. **BJOG**, v. 111, n. 3, p. 200–206, 2004.

NORTH, R. A.; MCCOWAN, L. M.; DEKKER, G. A.; POSTON, L.; CHAN, E. H.; STEWART, A. W.; BLACK, M. A.; TAYLAR, R. S.; WALKER, J. J.; BAKER, P. N.; KENNY, L. C. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. **BMJ**, v. 342, p. d1845, 2011. doi: 10.1136/bmj.d1875.

O'BRIEN, T. E.; RAY, J. G.; CHAN, W-S. Medicine body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. **Epidemiology**, v.14, n. 3, p. 368–374, 2003.

O'GORMAN, N.; WRIGHT, D.; SYNGELAKI, A.; AKOLEKAR, R.; WRIGHT, A.; POON, L. C.; NICOLAIDES, K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by Medicine factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation, **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 2016. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034.

ODEGARD, R. A.; VATTEN, L. J.; NILSEN, S. T.; AUSTGULEN, R. Pre-eclampsia and fetal growth. **Obstet Gynecol.**, v. 96, n. 6, p. 950–955, 2000.

ODIBO, A. O.; GOETZINGER, K. R.; HUSTER, K. M.; CHRISTIANSEN, J. K.; ODIBO, L.; TUULI, M. G. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. **Placenta**, v. 32, n. 3, p. 230-234, 2011.

OHNO, Y.; KAWAI, M.; WAKAHARA, Y.; KITAGAWA, T.; KAKIHARA, M.; ARII, Y. Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with or without photophobia. **Obstet. Gynecol.**, v. 94, n. 3, p. 361–363, 1999.

OLIVEIRA, L. G.; PERAÇOLI, J. C.; PERAÇOLI, M. T.; KORKES, H.; ZAMPIERI, G.; MORON, A. F.; *et al.* SFlt-1/PIGF ratio as a prognostic marker of adverse outcomes in women with early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, v. 3, n. 3, p. 191-195, 2013.

OLIVEIRA, L. G.; KARUMANCHI, A.; SAAS, N.. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 32, n. 12, p. 609-616, 2010.

OLIVEIRA, N.; MAGDER, L. S.; BLITZER, M. G.; BASCHAT, A. A. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 44, p. 279–285, 2014.

ÖNEY, T.; KAULHAUSEN, H. The value of the mean arterial blood pressure in the second trimester (MAP-2 value) as a predictor of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. A preliminary report. **Clin. Exp. Hypertens. B**, v. 2, n. 2, p. 211–216, 1983.

ONG, C. Y.; LIAO, A. W.; MUNIM, S.; SPENCER, K.; NICOLAIDES, K. H. First trimester Medicine serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. **J. Matern. Fetal Neonatal. Med.**, v. 15, n. 3, p. 176–180, 2004.

OSUNGBADE, K. O.; IGE, O. K. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. **J. Pregnancy**, 2011. doi: 10.1155/2011/481095.

PAGE, E. W.; CHRISTIANSON, R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 125, n. 6, p. 740-746, 1976.

PAPANTONIOU, N.; BAGIOKOS, V.; AGIANNITOPOULOS, K.; KOLIALEXI, A.; DESTOUNI, A.; TOUNTA, G.; KANAVAKIS, E.; ANTSAKLIS, A.; MAVROU, A. RASSF1A in Medicine plasma as a molecular marker of preeclampsia. **Prenat. Diagn.**, v. 33, n. 7, p. 682–687, 2013.

PARK, F. J.; LEUNG, C. H. Y.; POON, L. C. Y.; WILLIAMS, P. F.; ROTHWELL, S. J.; HYETT, J. A. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. **Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.**, v. 53, n. 6, p. 532–539, 2013.

PHELAN, J. P. Enhanced prediction of pregnancy-induced hypertension by combining supine pressor test with mean arterial pressure of middle trimester. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 129, n. 4, p. 397–400, 1977.

POLIT DF, BECK CT, HUNGLER BP. Fundamentos de pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação e utilização. 5a ed. Porto Alegre (RS): Artmed; 2004. p.167-98.
POON, L. C. Y.; KAMETAS, N. A.; CHELEMEN, T.; LEAL, A.; NICOLAIDES, K. H. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. **J. Hum. Hypertens.**, v. 24, n. 2, p. 104–110, 2010a.

POON, L. C.; AKOLEKAR, R.; LACHMANN, R.; BETA, J.; NICOLAIDES, K. H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 35, n. 6, p. 662-670, 2010b.

POON, L. C.; KAMETAS, N. A.; PANDEVA, I.; VALENCIA, C.; NICOLAIDES, K. H. Mean arterial pressure at 11 (+0) to 13 (+6) weeks in the prediction of preeclampsia. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p. 1027-1033, 2008.

POON, L. C.; KAMETAS, N. A.; VALENCIA, C.; CHELEMEN, T.; NICOLAIDES, K. H. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. **Hypertens. Pregnancy**, v. 30, n. 1, p. 93-107, 2011.

POON, L. C.; MAIZ, N.; VALENCIA, C.; PLASENCIA, W.; NICOLAIDES, K. H. First-trimester Medicine serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 33, n. 1, p. 23-33, 2009.

POON, L. C.; NICOLAIDES, K. H. Early Prediction of Preeclampsia. **Obstet. Gynecol. Int.**, 2014. doi: 10.1155/2014/297397.

POON, L. C.; ZYMERI, N. A.; ZAMPRAKOU, A.; SYNGELAKI, A.; NICOLAIDES, K. H. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 31, n. 1, p. 42-48, 2012.

PRAJAPATI, S. R.; MAITRA, N. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler, and mean arterial pressure (a prospective study of 200 cases). **The Journal of obstetrics and Gynecology of India**, v. 63, n. 1, p. 32-36, 2013.

PREECLAMPSIA FOUNDATION. **Preeclampsia**: a decade of perspective, building a global call to action. Melbourne, Florida, 2010. Disponível em: <<http://www.preeclampsia.org/health-information/149-advocacy-awareness/332-preeclampsia-and-Medicine-mortality-a-global-burden>>. Acesso em: 15 abr. 2015.

PURWOSUNU, Y.; SEKIZAWA, A.; FARINA, A.; WIBOWO, N.; OKAZAKI, S.; NAKAMURA, M.; SAMURA, O.; FUJITO, N.; OKAI, T. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. **Prenat. Diagn.**, v. 27, n. 8, p. 772-777, 2007.

REDMAN, C. W.; SACKS, G. P.; SARGENT, I. L. Preeclampsia: na excessive Medicine inflammatory response to pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 180, n. 2, p. 499-506, 1999.

REDMAN, C. W.; SARGENT, I. L. Latest advances in understanding preeclampsia. **Science**, v. 308, n. 5728, p.1592-1594, 2005.

REINDERS, A.; CUCKSON, A. C.; LEE, J. T.; SHENNAN, A. H. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. **BJOG**, v. 112, n. 7, p. 915-920, 2005.

REIS, Z. S. N.; LAGE, E. M.; TEIXEIRA, P. G.; PORTO, L. B.; GUEDES, L. R.; OLIVEIRA, E. C. L.; CABRAL, A. C. V. Pré-eclâmpsia precoce e tardia: uma classificação mais adequada para o prognóstico materno e perinatal? **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 32, n. 12, p. 584-590, 2010.

REZENDE, K. B. C. R.; BORNIA, R. B. G.; AMIM Jr, J. Preeclampsia: prevalence and perinatal complications. In: **WORLD CONGRESS IN FETAL MEDICINE, 13th**, Nice. **Abstracts...** Nice, 2014. Disponível em:

<<https://fetalmedicine.org/abstracts/2014/abstracts/333.pdf>>. Acesso em: 15 abr. 15.

ROBERGE, S.; ODIBO, A. O.; BUJOLD, E. Aspirin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction. **Clin Lab Med.**, v. 36, p. 319-329, 2016.

ROBERGE, S.; NICOLAIDES, K. H.; DEMERS, S.; VILLA, P.; BUJOLD, E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 41, n. 5, p. 491-499, 2013.

ROBINSON, C. J.; JOHNSON, D. D.; CHANG, E. Y.; ARMSTRONG, D. M.; WANG, W. Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 195, n. 1, p. 255-259, 2006.

ROLNIK, D. L.; O'GORMAN, N.; FIOLENA, M.; BOOM, D. V. D.; NICOLAIDES, K. H.; POON, L. C. Medicine plasma cell-free DNA in the prediction of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 45, n. 1, p. 106-111, 2015.

SALOMON, L. J.; BENATTAR, C.; AUDIBERT, F.; FERNANDEZ, H.; DUYME, M.; TAIED, J.; FRYDMAN, R. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 189, n. 6, p. 1517-1522, 2003.

SKRASTAD, R. B.; HOV, G. G.; BLAAS, H-G. K.; ROMUNDSTAD, P. R.; SALVESEN, K. A. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. **BJOG.**, v. 122, p. 1781-1788, 2015.

SCAZZOCCHIO, E.; FIGUERAS, F.; CRISPI, F.; GRATACOS, E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 208, n. 3, p. 203.e1-203.e10, 2013.

SHETTY, A.K. Global Maternal, Newborn, and Child Health Successes, Challenges, and Opportunities. **Pediatr Clin N Am.**, v. 63, p. 1-18, 2016.

SHIOZAKI, A.; MATSUDA, Y.; SATOH, S.; SAITO, S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. **J. Obstet. Gynaecol. Res.**, v. 39, n. 2, p. 492-499, 2013.

SIBAI, B. M.; KOCH, M. A.; FREIRE, S.; SILVA, J. L. P.; RUDGE, M. V.; MARTINS-COSTA, S.; BARTZ, J.; SANTOS, C. B.; CECATTI, J. G.; COSTA, R.; RAMOS, J. G.; SPINNATO, J. A. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 199, n. 3, p. 268.e1-268.e9, 2008.

SKJÆRVEN, R.; VATTEN, L. J.; WILCOX, A. J.; RØNNING, T.; IRGENS, L. M.; LIE, R. T. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and Medicine genetic components in a population based cohort. **BMJ**, v. 331, n. 7521, 2005.

SOUSA, D. M. N.; MENDES, I. C.; OLIVEIRA, E. T.; CHAGAS, A. C. M. A.; CATUNDA, H. L. O.; ORIÁ, M. O. B. Mortalidade materna por causas hipertensivas e hemorrágicas: análise epidemiológica de uma década. **Rev enferm UERJ**, v. 22, n 4, p. 500-506, 2014.

SPENCER, K.; COWANS, N. J.; CHEFETZ, I.; TAL, J.; MEIRI, H. First-trimester Medicine serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 29, n. 2, p. 128-134, 2007.

STEEGERS, E.; DADELSZEN, P.; DUVEKOT, J. J.; PIJNENBORG, R. Preeclampsia. **Lancet**, n.376, p. 631-641, 2010.

SWEETING, A.; PARK, F.; HYETT, J. The first trimester: prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 29, n. 2, p. 183-193, 2015.

TAKATA, M.; NAKATSUKA, M.; KUDO, T. Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. **Obstet. Gynecol.**, v.100, n. 5, p.931–939, 2002.

THILAGANATHAN, B.; RALPH, E.; PAPAGEORGHIOU, A. T.; MELCHIORRE, K.; SHELDON, J. Raised Medicine serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia. **Reprod. Sci.**, v. 16, n. 8, p. 788-793, 2009.

VELAUTHAR, L.; PLANA, M. N.; KALIDINDI, M.; ZAMORA, J.; THILAGANATHAN, B.; ILLANES, S. E.; KHAN, K. S.; AQUILINA, J.; THANGARATINAM, S. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55 974 women. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 43, n. 5, p. 500–507, 2014.

VELAUTHAR, L.; ZAMORA, J.; AQUILINA, J.; KHAN, K. S.; THANGARATINAM, S. Prediction of preeclampsia using first trimester uterine artery Doppler: a meta analysis of 43 122 pregnancies. **Ultrasound Obstet. Gynecol.**, v. 40, Suppl. 1, p. 1-54, 2012.

VERGHESE, L.; ALAM, S.; BESKI, S.; THURAISSINGHAM, R.; BARNES, I.; MACCALLUM, P. Antenatal screening for preeclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. **J. Obstet. Gynaecol.**, v. 32, n. 2, p. 128–131, 2012.

VIEIRA, S. M.; BOOK, L. F.; ZOCHE, D. A.; PESSOTA, C. U. Percepção das puérperas sobre a assistência prestada pela equipe de saúde no pré-natal. **Texto contexto - enferm.**, v. 20, n. spe, p. 255-262, 2011.

VILLAR, M. A.; SIBAI, B. M. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 160, n. 2, p. 419–423, 1989.

WALSH, C.; BAXI, L. Mean arterial pressure and prediction of pre-eclampsia. **BMJ**, v. 336, p. 1079-1080, 2008.

WANG, Z.; WANG, P.; LIU, H.; HE, X.; ZHANG, J.; YAN, H.; XU, D.; WANG, B. Medicine adiposity as an independent risk factor for pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Obes. Rev.**, v. 14, n. 6, p. 508–521, 2013.

WIKSTRÖM, A. K.; LARSSON, A.; ERIKSSON, U. J.; NASH, P.; NORDÉN-LINDEBERG, S.; OLOVSSON, M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and I and late-onset preeclampsia. **Obstet. Gynecol.**, v. 109, n. 6, p. 1368–1374, 2007.

WHO. Carta de Ottawa. In: BRASIL. Ministério da Saúde; FIOCRUZ. **Promoção da Saúde: cartas de Ottawa, Adelaide, Sundsvall e Santa Fé de Bogotá.** Brasília, 1986. p. 11-18.

WHO. **Risking death to give life.** Geneva, 2005. Disponível em: <<http://www.who.int/whr/2005/chapter4/en/index1.html>>. Acesso em: 30 set. 2015.

WRIGHT, D.; AKOLEKAR, R.; SYNGELAKI, A.; POON, L. C. Y.; NICOLAIDES, K. H. A competing risks model in early screening for preeclampsia. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 32, n. 3, p. 171–178, 2012.

WRIGHT, D. M.; GALLO, D. M.; PUGLIESE, S. G.; CASANOVA, C.; NICOLAIDES, K. N. Contingent screening for preterm pre-eclampsia. **Ultrasound Obstet Gynecol.**, v. 47, p. 554-559, 2016.

WRIGHT, D.; SYNGELAKI, A.; AKOLEKAR, R.; POON, L. C. Y.; NICOLAIDES, K. H. Competing risks model in screening for preeclampsia by Medicine characteristics and medical history. **AM J Obstet Gynecol**, v. 213, n. 62, p. e1–10, 2015.

YU, C. K.; SMITH, G. C. S.; PAPAGEORGHIU, A. T.; CACHO, A. M.; NICOLAIDES, K. H. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using Medicine factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 193, n. 2, p. 429–436, 2005.

ZETTERSTRÖM, K.; LINDEBERG, S. N.; HAGLUND, B.; HANSON, U. Medicine complications in women with chronic hypertension: a population based cohort study. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v. 84, n. 5, p. 419–424, 2005.

ZHONG, X. Y.; GEBHARDT, S.; HILLERMANN, R.; TOFA, K. C.; HOLZGREVE, W.; HAHN, S. Parallel assessment of circulatory fetal DNA and corticotropin-releasing hormone mRNA in early- and late-onset preeclampsia. **Clin. Chem.**, v. 51, n. 9, p. 1730-1733, 2005.



Apêndices e Anexos

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PRIMEIRA COORTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Identificador: _____

Você está sendo convidada a participar do estudo: “PREDIÇÃO DE PRE-ECLÂMPRIA ATRAVÉS DA AVALIAÇÃO TRÍPLICE VASCULAR”. Nesse estudo, os pesquisadores pretendem identificar as pacientes de maior risco a desenvolver pré-eclâmpsia no final da gravidez. Os exames a serem realizados neste estudo, exceto pela coleta sanguínea de exames do pré-natal, que podem causar leve desconforto, não são invasivos. Estes exames também não trarão riscos a saúde da gestante nem do feto. Para isso, será necessária uma primeira consulta com os exames físicos, ultra-sonográficos e 6 ml de sangue periférico, que já fazem parte da rotina pré-natal. Você deve se comprometer em dar informações corretas ao questionário e entrar em contato com o corpo de pesquisadores quando no momento do parto.

No caso de necessitar de atendimento de urgência, você deverá ser encaminhada ao Hospital Geral de Fortaleza onde será garantido o seu atendimento na emergência obstétrica. Apenas no final deste estudo poderemos concluir se há uma relação entre os dados ultra-sonográficos e clínicos com o aparecimento da pré-eclâmpsia. Os resultados advindos deste estudo poderão beneficiar futuras gestantes predizendo o risco de desenvolver pré-eclâmpsia.

Caso decida participar, você não receberá nenhum tipo de pagamento, mas também não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Você poderá não participar da pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento.

Nos casos de adolescentes, o termo de consentimento também deverá ser assinado por um responsável legal ou por um acompanhante de maior idade. Os resultados obtidos durante a pesquisa serão mantidos em sigilo e os pesquisadores não identificarão o paciente por ocasião da exposição e/ou publicação dos mesmos. Você poderá ser informado dos resultados da pesquisa, para isso, entre em contato com os investigadores: Júlio Augusto Gurgel Alves e Prof. Fabrício da Silva Costa no Departamento de Saúde Pública da Universidade Estadual do Ceará. Fones: 3101-9826 (Secretaria), (85) 8851-1081 (Júlio) e 3101-9826 (Prof Dr Fabrício).

Você poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do HGF (fone:3101-3272) se quiser esclarecer alguma dúvida sobre a ética da pesquisa ou apresentar recursos ou reclamações em relação a esse estudo.

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

DECLARAÇÃO

Eu, _____, aceito participar do estudo: “Predição de Pre-Eclâmpsia através do Teste Tríplíce Vascular” e declaro que fui adequadamente informado sobre a pesquisa.

Fortaleza, ____ / ____ / ____.

Assinatura do paciente

Assinatura do responsável (se adolescente menor ou analfabeto)

Assinatura do pesquisador

Assinatura do pesquisador

SEGUNDA COORTE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Declaro, por meio deste termo, que fui convidada e concordei em ser entrevistada e participar na pesquisa de campo referente ao projeto de pesquisa intitulado: Predição de Pré-eclâmpsia por História materna, pressão arterial média, Doppler de artérias uterinas e da veia interlobar renal materna no primeiro trimestre desenvolvido pela aluna do Doutorado em Saude Coletiva/UECE, Dra. Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura, a quem poderei contatar/ consultar a qualquer momento que julgar necessario atraves do telefone no (85) 87449594.

Afirmo que aceitei participar por minha propria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro ou ter qualquer onus e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa. Fui informada dos objetivos estritamente acadêmicos do estudo, que, em linhas gerais e encontrar um preditor precoce de pre-eclampsia.

Fui tambem esclarecida de que os usos das informacoes por mim oferecidas estão submetidos as normas eticas destinadas a pesquisa envolvendo seres humanos, da

Comissao Nacional de Etica em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saude, do Ministerio da Saude.

Estou ciente de que minha colaboracao se fara de forma anonima, por meio de: entrevista, exame de ultrassonografia e analise de meu prontuario a partir da assinatura desta autorizacao. O acesso e a analise dos dados coletados se farão apenas pelo(a) pesquisador(a) e/ou seu(s) orientador(es) / coordenador(es).Fui ainda informada de que posso me retirar desse estudo a qualquer momento, sem prejuizo para meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sancões ou constrangimentos.

Atesto recebimento de uma copia assinada deste TCLE, conforme recomendações da Comissao Nacional de Etica em Pesquisa (CONEP).

Fortaleza, ____ de _____ de _____

Assinatura da participante ou responsavel: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

Assinatura do(a) testemunha(a): _____

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

1.Cód. Atend: _____ Data do Atend: _____ DPP: ___/___/201__

I. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ 2. Idade: _____

Data de nasc. _____

3- End: _____ Complemento: _____

Bairro: _____

4-Telefone: _____

E-mail: _____

5. Estado Civil: (1.Solt), (2.Cas), (3.Div), (4.Viuva), resposta: _____

6.Profissão: _____

Procedência: _____

7.ETNIA 1.() branca 2.() negra 3.() raça mista 4.() outros

II. DADOS MÉDICOS

Unid. De Atendimento: (HGF), Outra:

8. Paridade: 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ou mais () { G ___ P ___ A ___ }

III. DADOS DA HISTÓRIA (1S = SIM; 2 N = NÃO).

09.Pre-eclâmpsia anterior 1S() 2 N ()

10.Tabagismo 1S() 2 N ()

11.Alcoolismo 1S() 2 N ()

12.Drogas Ilícitas 1S() 2 N ()

13.Familiares com pré-eclâmpsia: Mãe 1S() 2 N ()

Irmã 1S() 2 N ()

14.Concepção: 1. espontânea () 2. indução () 3. fiv ()

15.Planejamento da gravidez: 1. planejada () 2. não planejada ()

16.Ácido fólico: 1. prévio a concepção () 2. Início 1º trim () 3 não toma ()

17. Antec. parto prematuro 1.nascido vivo () 2. nascido morto ()

causa _____

18.Doença Crônicas: 1. hipertensão () 2. diabetes () 3. SAF () 4.trombofilia () 5.

HIV () 6. anemia falciforme () 7. ameaça de aborto () 8 outra ()

Quais: _____

19. ameaça de aborto: 1S() 2 N ()

IV. EXAME FÍSICO

20. Peso: _____ 21. Altura: _____

22. IMC _____

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA**23. DIREITA**

PAS1 D|_|_|_| mmHg PAD1 D|_|_|_| mmHg

PAS2 D|_|_|_| mmHg PAD2 D|_|_|_| mmHg

PAM 1 D|_|_|_| mmHg PAM 2 D|_|_|_| mmHg

24. ESQUERDA

PAS1 E|_|_|_| mmHg PAD1 E|_|_|_| mmHg

PAS2 E|_|_|_| mmHg PAD2 E|_|_|_| mmHg

PAM 1 E|_|_|_| mmHg PAM 2 E|_|_|_| mmHg

PAM MEDIA MOM|_|_|_| Cent|_|_|_|

VI. MEDIDAS ULTRASSONOGRÁFICAS**Embrião**

25. CCN - ____ mm 26. TN ____ 27. IG ____ semanas e ____ dias 28. Osso nasal - S () N ()

EXAMES DE ROTINA PRÉ- NATAL

29. Glicemia- _____ 30. Abo/Rh _____

31. HC- *(Hb _____ Ht- _____ Leuc. _____ Plaq- _____)

32. VDRL- _____ 33. Sumário de urina _____ 34. Anti-HIV _____

35. HBSAg _____ 36. TSH _____ 37. Colesterol e TGC. _____

V. DESFECHO

38. Data do parto ____/____/____ (Idade gestacional: _____)

39. Tipo de parto: 1 normal () 2 cesárea () Hospital: _____

40. Indicação (se cesariana) _____

41. Hipertensão: 1s () 2n () - _____ x _____ mmHg

42. Peso fetal - _____ gramas & estatura: _____

43. Percentil na curva de Lubchenco: _____

44. APGAR – 1º min` (_____)

45. APGAR - 5º min (_____)

SE HIPERTENSÃO**Manifestações Clínicas**

46. Proteinúria: 0 () 1+ () 2++ () 3+++ () 4++++ ()

47. Cefaleia 1S () 2 N ()

48. Edema 1S () 2 N ()

49. Vômito 1S () 2 N ()

50. Icterícia 1S() 2 N ()

51. Turvação Visual 1S() 2 N ()

52. Dor abdominal 1S() 2 N () 50. Coma 1S() 2 N ()

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PRIMEIRA COORTE



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/HGF

Fortaleza, 25 de Junho de 2009.

Data de entrada no CEP: 18/02/2009

Protocolo de CEP: 050309/09

Título do Projeto: **Predição de Pré-Eclâmpsia através do teste tríplice vascular**

Área do conhecimento: Ciências da Saúde / Medicina

Pesquisadora responsável: Júlio Augusto Gurgel Alves / Fabricio da Costa Silva

Sumário: A pesquisa tem como objetivo geral avaliar os índices dopplerfluxométricos das artérias uterinas e da artéria oftálmica e a medida da dilatação fluxo mediada da artéria braquial como testes preditivos para pré-eclâmpsia. A pesquisa tem relevância na área de obstetria está bem elaborada, atendendo aos preceitos da Resolução 196/96. É tecnicamente viável na instituição por existir o atendimento na área, desse modo trará contribuições na assistência e na capacitação médica para o atendimento a pacientes do SUS. O CEP-HGF considera o referido projeto **aprovado**.


Dr^a Maria Veraci Oliveira Queiroz
Coordenadora do CEP-HGF

SEGUNDA COORTE



Governo do Estado do Ceará
Fundação Universidade Estadual do Ceará
 Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UECE
 Av. Paranjana, 1700 - Campus do Itaperi
 CEP 60.740-000 - Fortaleza-Ce
 Fone: (085) 3101.9890 - E-mail: cep@uece.br



Fortaleza (CE), 04 de agosto de 2011

IDENTIFICAÇÃO

Título: "Predição de pré-eclâmpsia através da história materna, pressão arterial média, marcadores bioquímicos e dopplervelocimétricos no primeiro trimestre de gestação".

Folha de rosto: FR 423400

Processo: 110-03829-9

Pesquisador responsável: Sammya Bezerra Maia e Holanda Moura

Instituição responsável: Universidade Estadual do Ceará

Área temática: Medicina

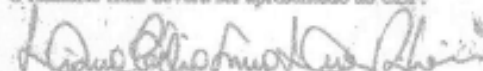
RESUMO

O projeto visa verificar a eficácia de métodos de predição de pré-eclâmpsia no primeiro trimestre de gravidez. Levando-se em conta a história materna, a dosagem de calcitriol e o Doppler de artérias uterinas e de veia interlobar renal. O estudo será feito com gestantes ($n = 600$, entre julho de 2011 a fev de 2013), com pré-natal iniciado antes de 13 semanas e 6 dias, estando as mesmas com padrão pressórico abaixo de 14/90 mmHg, e que estejam em gestação única. Serão excluídas do projeto as gestantes que sofrerem abortamento ou apresentarem nefropatia diagnosticada, hipertensão crônica, diabetes melitos. Gestação gemelar, mal-formações fetais e seguimento incompleto. As gestantes serão oriundas do Hospital Distrital Gonzaga Mota Messejana, sendo que as mesmas serão submetidas a ultrassom, sendo então convidadas a participar do projeto. Na ocasião do exame, as mesmas serão entrevistadas de acordo com protocolo específico, e seus dados serão enviados para a ficha de coleta, como idade, paridade, fumo, droga, álcool, escolaridade, IMC, PA, diabetes, etc. Neste mesmo momento, será coletado, de cada gestante, 10 ml de sangue periférico em tubo não heparinizado para dosagens laboratoriais (calcitriol, HDGM). O pesquisador estará cego para os resultados das amostras sanguíneas. Em seguida será feito o ultrassom, pelo mesmo examinador, onde serão obtidos dados como medidas biométricas fetais, idade gestacional, etc. As veias e artérias interlobares serão avaliadas por Doppler colorido, sendo por fim avaliada as artérias uterinas. Após o parto, será realizada a busca de resultados relativos ao parto e ao conceito, utilizando prontuário do hospital ou entrevista domiciliar. O projeto apresenta cronograma, orçamento e bibliografia atualizada, além de esclarecer sobre os benefícios da pesquisa para o público-alvo. Está anexado o Termo de Fiel Depositário e o TCLE está adequado.

PARECER

O projeto está bem estruturado, é relevante havendo retorno para o sujeito e comunidade. Ele atende aos ditames da resolução 196/96 do CNS, portanto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Ceará – CEP-UECE.

O relatório final deverá ser apresentado ao CEP.


 Profa. Dra. Dina Célia Soares Nunes Pinheiro
 Coordenadora do CEP/UECE

